ABORDAGENS CONTEMPORÂNEAS NAS CIÊNCIAS DA SAÚDE

VOL. 01

São José dos Pinhais
BRAZILIAN JOURNALS PUBLICAÇÕES DE PERIÓDICOS E EDITORA
2021

Edilson Antonio Catapan
(Organizador)

Abordagens contemporâneas
Nas ciências da saúde

Vol. 01

Brazilian Journals Editora
2021

Editora Executiva: Barbara Luzia Sartor Bonfim Catapan
Diagramação: Aline Barboza
Edição de Arte: Aline Barboza
Revisão: Os Autores

Conselho Editorial:

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

C357a Catapan, Edilson Antonio

Abordagens contemporâneas nas ciências da saúde / Edilson Antonio Catapan. São José dos Pinhais: Editora Brazilian Journals, 2021.
343 p.

Formato: PDF
Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader
Modo de acesso: World Wide Web
Inclui: Bibliografia
ISBN: 978-65-86230-67-3.

1. Saúde. 2. Tratamento em doenças. I. Catapan, Edilson Antonio II. Título

Brazilian Journals Editora
São José dos Pinhais – Paraná – Brasil
www.brazilianjournals.com.br
editora@brazilianjournals.com.br

APRESENTAÇÃO

A obra intitulada “Abordagens contemporâneas nas ciências da saúde vol. 1”, publicada pela Brazilian Journals Publicações de Periódicos e Editora, apresenta um conjunto de vinte e seis capítulos que visa abordar diversas áreas do conhecimento da área da saúde.

Logo, os artigos apresentados neste volume abordam: morbidade materna na gravidez, parto e puerpério em Araguari e Minas Gerais; o consumo alimentar de crianças com transtorno do espectro autista está correlacionado com alterações sensório-oral e o comportamento alimentar; efetividade da emdr no tratamento do transtorno de estresse pós- traumático: uma revisão integrativa; efeito modulador da uva rubi (vitis vinífera) na supressão de tumores epiteliais induzidos por doxorrubicina em drosophila melanogaster; estimulação cerebral profunda no tratamento da doença de parkinson: revisão de literatura, entre outros.

Dessa forma, agradecemos aos autores por todo esforço e dedicação que contribuíram para a construção dessa obra, e esperamos que este livro possa colaborar para a discussão e entendimento de temas relevantes para a área da saúde, orientando docentes, estudantes, gestores e pesquisadores à reflexão sobre os assuntos aqui apresentados.

Edilson Antonio Catapan

SUMÁRIO

CAPÍTULO 01

ASSISTÊNCIA INTEGRAL: CONDUTAS PROFILÁTICAS E TERAPÊUTICAS EM GESTANTES COMANEMIA FALCIFORME

Marcela Pessoa Chaves
Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário do Planalto Central Apparecido dos Santos(UNICEPLAC)
Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Apparecido dos Santos
Endereço: Quadra 01, lote 39, Setor Leste Industrial, Gama – DF, Brasil
E-mail: marcelapessoa_@hotmail.com

Natália Rodrigues do Nascimento
Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário do Planalto Central Apparecido dos Santos(UNICEPLAC)
Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Apparecido dos Santos
Endereço: Rua 03, número 285, setor Marechal Rondon, Goiânia – GO, Brasil
E-mail: nataliarn2811@gmail.com

Mariana Alves de Moura Dornelas
Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário do Planalto Central Apparecido dos Santos(UNICEPLAC)
Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Apparecido dos Santos
Endereço: Qng 29, casa 35, Taguatinga – DF, Brasil
E-mail: mariana.dornelas29@gmail.com

Alba Almeida Rodrigues de Godoy
Residente em Clínica Médica no Hospital Regional do Gama
Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Apparecido dos Santos
Endereço: Qi 01, lotes 1700-1780, setor Leste Industrial, Gama – DF, Brasil
E-mail: albinha_rodrigues1@hotmail.com

Marta Alves de Freitas
Doutorado e Mestrado em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP – SP
Instituição: Universidade Federal de Uberlândia
Endereço: 3ª Av., Área especial 2, Bloco V, apt 301, Núcleo Bandeirantes/DF, Brasil
E-mail: marta.freitas@uniceplac.edu.br

RESUMO: Objetivo: explorar as evidências dos últimos nove anos à cerca das escolhas de manejo terapêutico e profilático em grávidas com anemia falciforme. Métodos: é um estudo descritivo realizado na base de dados da Biblioteca Virtual da Saúde, Medline e Lilacs no período de 2010 a 2019, com uso dos descritores Anemia e Falciforme e Gravidez. Discussão: a anemia falciforme é uma doença genética e hereditária que altera a estrutura físico-química da hemoglobina, gerando complicações que podem afetar a vida dos portadores, inclusive a gravidez, a qual se torna de alto risco. É necessária a interação de uma equipe multiprofissional qualificada para acompanhar a gestante com anemia falciforme durante o pré-natal e o puerpério, a fim de evitar riscos maternos e fetais, orientar, realizar diagnósticos precoces e fornecer uma assistência integral ao binômio mãe-filho. Conclusão:

apesar de todas as intercorrências causadas na gestação com anemia falciforme, o direito reprodutivo deve ser assegurado e, para isso, o planejamento gestacional deve ser realizado, a fim de fornecer suporte necessário e integral para a mãe e o feto.

PALAVRAS-CHAVE: Anemia falciforme, Gestação, Complicações, Condutas terapêuticas, Condutas profiláticas, Doenças hematológicas na gestação.

ABSTRACT: Objective: to explore the evidence from the last nine years about the therapeutic and prophylacticmanagement in pregnant women with sickle cell anemia. Methods: It is a descriptive study carriedout in the Virtual Health Library, Medline and Lilacs database from 2010 to 2019, using the descriptors Anemia and Sickle Cell and Pregnancy. Discussion: Sickle cell anemia is a genetic and hereditary disease that changes the physico-chemical structure of hemoglobin, generating complications that can affect the life of the carriers, including pregnancy, which becomes high risk. It is necessary the interaction of a qualified multiprofessional team to go along the pregnant with sickle cell anemia during the prenatal and puerperium, in order to avoid maternal and fetal risks, to guide, to do early diagnoses and provide an integral assistance to the mother-fetus binomial. Conclusion: in spite of all the complications caused during pregnancy with sickle cell anemia, there productive right must been sured and, for this, the gestational planning must be performed in order to provide necessary and integral support for them other and the fetus.

KEYWORDS: Sickle cell anemia, Pregnancy, Complication, Therapeutic conduits, Prophylaticconduits, Hematological diseases in pregnancy.

1. INTRODUÇÃO

A anemia falciforme é uma doença hemolítica hereditária e crônica, que tem como característica principal mutações genéticas em que os portadores apresentam o gene da globina beta S, levando a formação da hemoglobina S nas hemácias (MARTINS, M.,2017). Nesse caso, as hemácias têm forma de foice, assim, não circulam adequadamente e ocorre a obstrução do fluxo sanguíneo capilar e sua destruição precoce (WEIS, M., 2013). Tal doença compromete a qualidadede vida da pessoa, devido às manifestações clínicas agudas, como crise vaso oclusiva dolorosa, sequestro esplênico, síndrome torácico aguda, e crônicas que afetam os órgãos e sistemas (MENEZES, A., 2013).

No Brasil, é a patologia hereditária monogênica mais frequente, predominante em afrodescendentes e apresenta alta morbimortalidade. Aproximadamente 25 a 30 mil pessoas têm anemia falciforme no Brasil e a prevalência do traço falciforme está entre 2 a 8 %, portanto é um problema de saúde pública (GOMES, L., 2014).

A anemia falciforme tem suma importância na gestação, uma vez que é considerada uma gravidez de alto risco e pode gerar consequências para o binônimo mãe-filho. No passado, era recomendado que mulheres portadoras dessa doença deveriam evitar a gestação, se submetendo à abortos e à esterilização pós-parto. Nos anos de 1980, houve avanços na medicina que melhoraramos resultados gestacionais das mulheres com anemia falciforme, proporcionando um melhor prognóstico (NOMURA, R., 2010).

Todavia, a taxa de mortalidade materna ainda é alta, apresentando complicações comuns como pielonefrite, septicemia, pneumonia, pré-eclâmpsia, eclâmpsia, síndrome torácica aguda, eventos tromboembólicos, sangramento anteparto, descolamento prematuro da placenta, prematuridade, endometrite e infecções pós-parto, cesárea, necessidade de transfusões sanguíneas,entre outras. Em relação à mortalidade fetal, tem-se o aborto, restrição de crescimento, óbito fetal, prematuridade e recém-nascido de baixo peso (NOMURA, R., 2010).

O diagnóstico tardio da anemia falciforme resulta em uma série de complicações que, em toda a vida, impõe limitações e gera dificuldades para inserção no âmbito social como mercado de trabalho, na escola e nos esportes, por exemplo. Portanto, o despreparo dos profissionais de saúde no diagnóstico e em conduzir melhor o tratamento, bem como a ausência de rede de apoio familiare desinformação implicam em não aceitação da doença e, consequentemente, podem dificultar no

manejo precoce adequado (XAVIER, A., 2011).

2. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de caráter descritivo feito a partir de uma revisão exploratória da literatura. Realizou-se a pesquisa no banco de dados da Biblioteca Virtual da Saúde (BVS), Medline e Lilacs cruzando as palavras Anemia and Falciforme and Gravidez, sendo consultados seleções de artigos de revisão e estudos clínicos randomizados. O período de análise foi limitado de 2010 a 2019, filtrando os idiomas inglês e português, tendo encontrado 100 resultados. Ao final do levantamento bibliográfico, utilizamos os artigos em que abordavam as complicações e as condutas terapêuticas e profiláticas que podem ser utilizadas nas gestantes com anemia falciforme de forma detalhada e em âmbito biopsicossocial.

3. DESENVOLVIMENTO

A anemia falciforme é a doença genética e hereditária mais comum no Brasil. Ela é uma desordem da hemoglobina caracterizada pela substituição das bases nitrogenadas timina (T) por adenina (A). Com isso, essa mutação leva a troca do aminoácido glutâmico por valina na posição seis da cadeia beta da hemoglobina, alterando o gene que produz a hemoglobina A e, consequentemente, modificando a forma bicôncava da hemoglobina para a forma de “foice”, denominada hemoglobina S (HbS), uma herança recessiva, e causando distorção dos eritrócitos (VIZZONI, A., 2017) (LIMA, A., 2017).

A anemia falciforme é a de maior significado clínico entre as doenças falciformes, que é determinada pela presença de HbS em homozigose. Entretanto, quando há a presença de apenas um gene para a hemoglobina S combinada com outro gene para a hemoglobina A configura um padrão genético AS em heterozigose, o qual não produz manifestações da doença, sendo identificada como traço talassêmico (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015 a).

De acordo com as estimativas da WHO Global Health, 300.000 a 400.000 pessoas nascempor ano com HbS, o que atinge uma expressiva parcela da população mundial. Existem controvérsias sobre a origem da doença, mas a teoria mais aceita é que a doença teve origem há 50 a 100 mil anos no centro-oeste africano, área endêmica da malária. A HbS é causada por uma mutação pontual, a qual deforma a hemácia e, consequentemente, tem efeitos protetores da malária na forma

homozigose, uma vez que impede a infecção parasitária causada pelo Plasmodium falciparum, agente etiológico da malária. Nesse período ocorreu a pressão seletiva favorável aos portadores heterozigotos, com isso, a incidência aumentou em decorrência dos primeiros assentamentos agrícolas, da adaptação do mosquito vetor a esses novos ambientes e da emigração africana (PERSEGHIN, P., 2015) (NAIK,R; JR HAYWOOD, C., 2015).

Em decorrência da imigração africana ao Brasil, houve uma incidência de portadores em homozigose, mas também em heterozigose, em que é estimado a prevalência de 25 mil a 30 mil pessoas no Brasil com anemia falciforme e de 2 a 8 % apresentam traço falciforme, sendo que a maioria é negra e parda com baixo poder socioeconômico. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, estima-se que, anualmente, nascem cerca de 1.900 crianças com anemia falciforme. Considerando essa prevalência e incidência, a doença falciforme é problema de saúde pública em diversos países e, principalmente, no Brasil (GOMES, L., 2014) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015 b).

A perda da estrutura bicôncava e a resultante forma de foice é responsável pelo quadro fisiopatológico, uma vez que a HbS é mais polimerizada quando comparada com a estrutura da hemoglobina normal. Quando as hemácias assumem essa forma, apresentam necessidade de aumento de oxigênio, maior rigidez e vivem na circulação sanguínea em média 10 dias, estando sujeitas à destruição, o que pode acarretar em febre, estresse metabólico e desidratação (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015 b).

A clínica é variável entre as pessoas com a anemia falciforme ao longo do seu desenvolvimento. Os sintomas podem começar a aparecer desde o início da vida, com isso, é extremamente importante o diagnóstico precoce como medida de impacto positiva na assistência de qualidade às pessoas com a doença. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015a)

A anemia falciforme pode causar anemia hemolítica crônica, reações de vaso-oclusão com dores, acidente vascular encefálico (AVE), sequestro esplênico, crise aplástica, priaprismo, síndrome torácica aguda, síndrome do quadrante superior direito e lesões orgânicas progressivas, gerando insuficiência renal, osteonecrose, retinopatia, complicações biliares, falência hepática, hipertensão pulmonar e maior risco a outras infecções (VIZZONI, A., 2017).

Além das complicações relatadas, a gestação pode ser um fator de piora para a anemia falciforme em razão das alterações fisiológicas no volume sanguíneo e da

hemostasia, além disso,há um aumento das crises álgicas e aumento da probabilidade de ocorrer infecções maternas, crisesvaso-oclusivas no pré e pós parto, descolamento de placenta, hipóxia, alterações no conteúdo iônico das hemácias, desidratação, concentração intracelular de hemoglobina, colecistite, endometrite, hipertensão pulmonar, hiperesplenismo, retardo no crescimento uterino e prematuridade. Mulheres em homozigose são mais propensas a desenvolver anemia durante a gravidez com o aumento subsequente de transfusão sanguínea. Essas complicações causadas devido à falcização das hemácias devem ser avaliadas, detectadas e tratadas o quanto antes (XAVIER, A., 2013) (PERSEGHIN, P., 2015) (LIMA, A., 2017).

A causa mais comum de morbidade é a crise álgica, entre outras como pielonefrite e pneumonias, anemia grave, restrição do crescimento fetal, parto prematuro, natimorto, abortos, lesões ósseas e retinopatias, baixo peso ao nascer e pré-eclâmpsia. O período mais comum de ocorrer tais complicações é no terceiro trimestre de gestação. (LIMA, A., 2017).

A crise álgica ocorre devido à oclusão vascular que é causada pelo aumento de proteínas inflamatórias, da coagulação, de moléculas de adesão, da agregação de hemácias, da disfunção endotelial e da desregulação do tônus vascular. O aumento da liberação da maioria dessas proteínas como o fator de Von Willebrand, fator VIII e fibrinogênio deve estimular a adesão das hemácias.A circulação placentária, com a vasoclusão, pode apresentar fibrose e necrose das vilosidades. O formato de foice das hemácias leva à vasoclusão, à diminuição do transporte de oxigênio e nutrientes para a placenta, aumentando as chances de abortamento e morte neonatal (MONKEN, F., 2010) (LIMA, A., 2017).

A oclusão das artérias intracranianas também pode resultar em complicações neurológicas(25 % das pessoas com anemia falciforme), sendo o mais comum o AVE. Por isso, é importante ressaltar a prevalência de alterações psiquiátricas em pacientes com anemia facilforme (50 %) é maior que a população normal que varia entre 9,6 % a 22 %. A manifestação mais frequentemente descrita é a depressão, com 12,5 % dos pacientes, prevalência maior do que em adolescentes normais (4 a 8 %) (WEIS, M., 2013) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015 b).

Em um estudo com 42 gestantes com anemia falciforme, 25 apresentaram, no mínimo, uma crise álgica no pré-natal que levou à internação, 14 necessitaram de transfusão sanguínea duranteo pré-natal, seja para melhora da crise álgica ou dos índices hematimétricos. As complicações maternas mais frequentes são as crises

álgicas e as infecções, sendo que em primeiro lugar está a ITU – infecção do trato urinária e, posteriormente, a pneumonia. (XAVIER, A., 2013).

Nesse mesmo estudo, mostrou que a internação antes do parto, a presença de infecção urinária, pneumonia, hipertensão pulmonar e a restrição de crescimento fetal foram mais frequentes em gestantes portadoras de anemia falciforme. Ademais, revelou que a transfusão sanguínea, tanto no parto quanto no pós-parto, foi maior nas gestantes com anemia falciforme emrelação àquelas com traço falciforme. Não se observou diferença discrepante na frequência de hipertensão arterial ou diabetes gestacional entre os grupos (XAVIER, A., 2013).

As complicações também podem acometer o feto, como restrição de crescimento, prematuridade, sofrimento placentário durante o trabalho de parto, recém-nascido com baixo pesoe pode levar até mesmo ao aborto devido às oclusões vasculares, o que pode comprometer os órgãos após o nascimento (NOMURA, R., 2010) (XAVIER, A., 2013) (LIMA, A., 2017).

Em relação à prematuridade, 30 a 50 % das grávidas evoluem para o parto antes de completar 36 semanas de gestação, mas possuem a idade gestacional média de 34 semanas na ocasião do parto (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015 b).

As pacientes com anemia falciforme, em sua maioria, desconhecem complicações relacionadas à gravidez, algumas nem se quer sabem da possibilidade de gerarem crianças com ousem a doença falciforme, por pensarem ser inférteis em razão dos abortos repetitivos. Desde a infância, as meninas sentem o impacto da doença pelo fato da menarca e das características sexuais secundárias aparecerem tardiamente e, desse modo, há retardo da sexualidade. Por isso, é necessário receberem cuidados por parte dos profissionais da saúde, incluindo orientações sobre anticoncepção, pré-natal e aos serviços terciários e intensivos que podem contribuir para reduzir amortalidade materna e fetal (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015 a) (XAVIER, A., 2011).

Na década de 1970, as mulheres portadoras de doença falciforme eram aconselhadas a evitarem a gestação, a realizarem procedimentos como esterilização e abortos. A partir de 1980, com o avanço da medicina, o prognóstico das mulheres com anemia falciforme melhorou, apesarde ainda existir riscos maternos e fetais e a taxa de morbidade materna permanecer elevada (NOMURA, R., 2010).

Atualmente, aborto e o planejamento familiar fazem parte da discussão da saúde da mulhere da liberdade sobre os seus direitos reprodutivos. O acesso ao

serviço de planejamento familiar constitui uma ferramenta indispensável para a melhoria da qualidade da saúde reprodutiva, considerando que pode reduzir a mortalidade materna, a prática de abortos, a gravidez indesejada, as doenças sexualmente transmissíveis e proporcionar informações e instruções adequadas sobre a sexualidade e os direitos reprodutivos da mulher. Com isso, a opção por ter filhos, embora com risco, deve ser assegurada com uma assistência integral de qualidade (MINISTÉRIO DA SAÚDE,2015 a) (XAVIER, A., 2011).

Cabeaos profissionais de saúde esclarecer essas questões, propiciando à gestante a verbalização das suas expectativas, medos e inseguranças, além de esclarecer que a anemia falciforme não é impeditiva da gravidez, que o seu diagnóstico pode ser realizado pela triagem neonatal e que as crianças diagnosticadas devem ser incluídas num programa de atenção integral com medidas profiláticas, autocuidado, educação em saúde, entre outros. A principal forma de prevenir o risco entre as gestantes com anemia falciforme é instruí-las sobre o desenvolvimento da gestação e do seu papel ativo durante e após à gestação. Essa orientação deve ser realizada porprofissional da saúde devidamente preparado e capacitado. O resultado dessas estratégias é o adulto vivendo o seu direito pleno de cidadania, de constituir família assegurada a reprodução. É importante ressaltar esse direito que a mulher gestante tem, além de dar todo o apoio que ela necessita, é necessário prepará-la para o parto natural sem dor, assim como instruí-la para a realização da amamentação, momento importante para o binômio mãe e filho. Ademais, cabe a esses profissionais ensinar as técnicas de relaxamento muscular, como lidar melhor com o estresse,fornecendo um apoio para aumentar sua confiança quanto ao parto, recorrendo aos exercícios de flexibilidade e de força muscular (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015 b) (XAVIER, A., 2011).

É imprescindível a interação de vários níveis de atenção à saúde no cuidado do paciente com doença falciforme para que se reduza a morbimortalidade. A atenção primária à saúde no Brasil tem ênfase na Estratégia Saúde da Família, que atua na promoção e na prevenção de complicações e doenças. Dessa forma, a porta de entrada para o sistema de saúde deve ser na Saúdeda Família, na qual, em tese, a equipe deve ser qualificada para acompanhar a pessoa com doençafalciforme por toda a vida. (GOMES, L., 2014).

A Estratégia Saúde da Família, composta por equipe multiprofissional, tem grande importância na assistência aos pacientes com anemia falciforme, uma vez que

a formação desse vínculo, equipe de saúde e paciente, facilita a compreensão sobre a doença, pode prevenir situações de riscos e evitar qualquer intercorrência que necessite de admissão hospitalar. Além de que, é necessário o acompanhamento nutricional e do desenvolvimento, monitoração da adesão à antibioticoterapia profilática e das vacinas e orientações voltadas para os fatores desencadeantes de episódios agudos. Desse modo, a adesão ao acompanhamento pré-natal com obstetra e hematologista deve ser encorajada com a finalidade de reduzir intercorrências e possíveis complicações, além de fornecer uma assistência integral à mãe e ao feto. Por outro lado, também é importante a realização da triagem neonatal, após o nascimento, com a finalidade de realizar o diagnóstico precoce tanto para o traço quanto para a doença, através do teste do pezinho ou da eletroforese de hemoglobina durante a primeira semana de vida com a intenção de identificar, quantificar e acompanhar os casos (GOMES, L., 2014) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015 b).

As políticas de prevenção da doença e a promoção de direitos fundamentais são essenciaispara reduzir a morbimortalidade, alterando a história natural da doença, a qual, atualmente, possuiuma alta taxa de mortalidade em 80 % em crianças com menos de 5 anos que não receberam tratamento adequado. Por isso, busca-se a redução da doença, mas ao mesmo tempo, respeitando o direito reprodutivo no processo de orientação genética (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015a).

De acordo com o Ministério da Saúde, as gestantes portadoras de doença falciforme devem realizar o pré-natal a cada duas semanas até a 26ª semana e, a partir disso, as consultas devem sersemanais, sendo que a não-realização do pré-natal, por si só, pode ser considerado um fator de risco para a gestação. No pré-natal, devem ser feitos exames complementares, sendo eles hemograma e contagem de reticulócitos em cada consulta, ultrassonografia entre a 24ª e 28ª semanas, perfil biofísico fetal a partir da 32ª semana, Doppler da artéria umbilical a partir da 28ª semana. O rastreamento nesse período consiste na ultrassonografia obstétrica e exames para controle do fluxo sanguíneo da placenta (MONKEN, F., 2010) (LIMA, A., 2017) (XAVIER, A., 2011).

Além dos exames da rotina do pré-natal, devem ser realizados os seguintes exames laboratoriais: função hepática, renal, bilirrubinas, lactato desidrogenase, proteinúria de 24 horas, contagem de reticulócitos e de plaquetas. Ademais, deve ser realizado e repetida com regularidade a pesquisa dos anticorpos irregulares,

independentemente da tipagem sanguínea materna, em razão do maior risco de aloimunização por anticorpos, pois, geralmente, os pacientes com anemia falciforme já receberam hemotransfusão em outras situações de crise. No primeiro trimestre, também está indicada a ecocardiografia com a finalidade de avaliar a existência de hipertensão pulmonar, que acarreta grande risco de mortalidade materna (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015 b).

Em relação a triagem neonatal, que facilita o diagnóstico precoce, a assistência na UBS se inicia nos primeiros meses de vida, já que devem receber o cuidado necessário e o acompanhamento e instruções para o aleitamento materno, informações sobre o crescimento e desenvolvimento, introdução de alimentos, higiene e importância da vacinação para evitar infecções, além de tudo isso, deve-se retornar em até 40 dias para o planejamento familiar (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015 a)

Por outro lado, as pessoas com traço falciforme são assintomáticas e, por isso, necessitam apenas de orientação e de informação genética, uma vez que elas podem perpetuar o gene causador da doença. Já a assistência prestada às pessoas com anemia falciforme exige uma equipe multidisciplinar e multiprofissional, tanto para o efeito de orientação individual e à família quanto ao tratamento clínico e acompanhamento ao longo do tempo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015 a).

A anemia falciforme possui tratamento com suporte clínico, transfusão de hemocomponentes com a finalidade de prevenir a queda dos níveis de hemoglobina, boa hidratação, introdução de profilaxia antibiótica, ampliação do espectro vacinal, screening neonatal, utilização do doppler na prevenção de acidente vascular cerebral, manutenção da analgesia, prevenir as crises agudas causadas pela vaso-oclusão e o tromboembolismo. Essas medidas levaram o aumento da média da sobrevida de 14 para 50 anos (PERSEGHIN, P., 2015) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015 b).

Em relação à conduta, utiliza-se rotineiramente hidroxiuréia para aumentar a síntese da hemoglobina F e, consequentemente, diminuir a síntese de HbS desoxigenada. Ela é eficaz em diminuir a frequência das crises de dores, na prevenção de manifestações neurológicas e outras complicações agudas em portadores de anemia falciforme. Entretanto, durante a gravidez, o uso é contraindicado por causa de seu efeito teratogênico comprovado em estudos com animais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015 a).

Algumas pacientes com descolamento de placenta com crises vaso-oclusivas agudas ou múltiplas gravidezes podem se beneficiar com o uso profilático de

transfusão de eritrócitos (PERSEGHIN, P., 2015).

Com isso, o tratamento indicado para realizar durante a gravidez é a transfusão de hemácias seletiva e a profilática, a qual objetiva diminuir as complicações relacionadas a falcização das hemácias. O uso da transfusão profilática, segundo um estudo retrospectivo, diminuiu as crises dedor, as chances de complicações fetal e materna, como crise vaso-oclusiva e partos prematuros, porém foi detectado um pequeno aumento no débito cardíaco nas mães, enquanto nenhum no feto. A transfusão profilática pode ser feita no primeiro, segundo ou início do terceiro trimestre em intervalos para evitar as chances de transfusões de emergência, desse modo, houve diminuição dos nascimentos prematuros, fetos com baixo-peso e da mortalidade. Já as transfusões de emergênciaestão indicadas para os eventos agudos e graves de certos episódios de anemias, crises de dor, síndrome torácica aguda e sepse. (NEVITT, S., 2017) (PERSEGHIN, P., 2015) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015 b) (OKUSANYA, B., 2016).

De acordo com a Relação Nacional de Medicamentos (RENAME), é disponibilizado pelo SUS os medicamentos utilizados nas condutas básicas, tais como: ácido fólico, penicilina oral ouinjetável ou eritromicina em caso de reações alérgicas à penicilina e, quando indicados, os analgésicos, anti-inflamatórios e demais antibióticos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015 a).

No caso da dor da crise álgica, os fatores desencadeantes são hipóxia, infecções, desidratação, trauma e esforço físico e, no primeiro trimestre, pode ser evitada com o controle dasnáuseas e manutenção da ingesta hídrica, porém, com a progressão da gravidez, é usado analgésicos, como dipirona e paracetamol, e opioides no tratamento medicamentoso. Esta classe de medicamento não foi relacionada à teratogenicidade, apenas à supressão transitória da movimentação fetal e da variabilidade dos batimentos cardíacos fetais. Em casos de dores intensas,deve-se internar para intensificar o tratamento. A dipirona venosa pode ser introduzida, se não houver melhora, associa com codeína a 2 % via oral ou com um anti-inflamatório não esteroide, podendo optar por medicamentos que têm em sua formulação a associação de paracetamol com codeína. A analgesia deve ser mantida regular, de 6 em 6 horas ou de 4 em 4 horas. Se não houvermelhora ou não aceitação imediata (vômitos), deve-se manter o analgésico comum e substituir a codeína por outro opioide como morfina (venosa) ou metadona. A analgesia deve ser mantida porpelo menos 24 a 48 horas após a remissão completa da dor, podendo retornar para a via oral, após

amenização do quadro. Se o opióide for utilizado por até uma semana, pode ser descontinuado abruptamente, porém se o uso for de 7 a 10 dias, exige a retirada gradual para evitar sinais e sintomas de abstinência, devendo proceder a redução de 50% da dose nos primeiros dois dias, 25 % nos dois dias seguintes e assim sucessivamente. É importante a manutenção da hidratação venosa adequada com soro 4:1, mantendo-se as necessidades básicas. No entanto, as condições cardiopulmonares da pessoa com anemia falciforme devem ser respeitadas, desse modo, recomenda-se o início precoce da fisioterapia respiratória e motora. Já a dor óssea e edema localizados, com restrição do movimento e com febre, requerem avaliação do ortopedista, além dos exames complementares, como raio-X, hemograma, hemocultura e a dosagem da proteína C reativa (PCR) com a finalidade de investigar osteomielite, que deverá ser tratada com antibioticoterapia específica sistêmica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015 a).

A gestação é um fator predisponente para infecções urinárias, mas no caso da paciente comanemia falciforme essa predisposição aumenta potencialmente e isso pode gerar um desencadeamento das crises falcêmicas. Por isso, a bacteriúria, sintomática ou assintomática, deveser pesquisada e tratada de forma adequada com a prescrição de antibióticos e, também, é importante encorajar e convencer as pacientes para que aumente a ingesta hídrica e se vacinar a fim de evitar novas incidências. Além disso, é essencial informar os sinais precoces da ITU, orientando para que procure o atendimento médico assim que aparecer os sinais sugestivos de intercorrências infecciosas e clínicas (QUINN, C., 2010) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015 b).

Em relação às úlceras e escaras, é importante ensinar como prevenir, principalmente, nas regiões maleolares, por isso, inicialmente, deve-se examinar para detectar possíveis portas de entradas para infecções. Por isso, a educação em saúde deve incentivar a hidratação da pele com hidratantes e óleos de fácil aquisição. O uso de repelentes e inseticidas também ajuda a diminuir as picadas de insetos, mas se ela ocorrer, há que evitar coçar para não escarificar. Ademais, o uso sistemático de sapatos e/ou tênis de cano alto e o uso concomitante de meias de algodão macias podem evitar a ocorrência de lesões (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015 b).

Em relação ao psicológico da mulher com anemia falciforme, a exposição aos eventos estressantes de longa duração, durante o desenvolvimento, produz alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), o que, consequentemente,

provoca uma maior vulnerabilidade a outras doenças, incluindo transtornos de humor, depressão e ansiedade, por isso o suporte familiar é tãoimportante para interferir positivamente no equilíbrio mental da paciente com anemia falciforme (XAVIER, A., 2013) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015 a).

Durante a assistência ao parto de mulheres com anemia falciforme, o acompanhamento e indicação obstétrica para via do parto é fundamental. No trabalho de parto e no pós parto é recomendado manutenção da temperatura ambiente da sala para evitar que ocorra crises álgicas em razão do frio, monitorização contínua, oxigenação com avaliação contínua, ingesta hídrica com cautela em razão da possibilidade de comprometimento pulmonar e cardíaco e avaliação da necessidade de hemotransfusão com a finalidade de manter os níveis de hemoglobina em 9-10 g/dl. Deve-se atentar ao uso de analgesia, conduzir o trabalho com anestesia peridural contínua e se lembrar do risco aumentado de tromboembolismo, estando indicado a deambulação precoce e profilaxia para trombose (XAVIER, A., 2011) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015 b).

Apesar da anemia falciforme ser crônica e necessitar de cuidados de suporte durante toda a vida, alguns centros de pesquisa realizaram o transplante de medula óssea com a finalidade de curar tal patologia. Com o avanço da medicina, uma pequena população nacional e mundial foi curada de acordo com os dados da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea, porém esse procedimento ainda está em estudo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015 a).

4. CONCLUSÃO

A anemia falciforme interfere em toda a vida das pacientes acometidas, principalmente, àquelas que convivem com baixa auto-estima em razão do atraso na maturação das características secundárias ou por conviverem com crises dolorosas causadas pela vaso-oclusão. Entretanto, apesar de todas as limitações causadas por essa doença hemolítica e genética, o desejo de ser mãetranscende. Com isso, o direito reprodutivo, apesar dos riscos, deve ser assegurado e respeitado deforma autônoma. Portanto, o planejamento familiar é fundamental com a finalidade de fornecer osuporte necessário com uma equipe multidisciplinar e multiprofissional constituída por obstetras,hematologistas, psiquiatras, nutricionistas e dermatologistas.

Por outro lado, é nítido que a realidade no Sistema Único de Saúde é bastante divergente, uma vez que a assistência à saúde nessa patologia mostra-se precária,

marcada por falta de experiência dos profissionais de saúde que desconhecem as peculiaridades do acompanhamento às gestantes portadoras de anemia falciforme, sem um suporte adequado e necessário, pelo acessolimitado à unidade básica de saúde e o despreparo em lidar com essa patologia desde a formação desses profissionais.

Sendo assim, é de suma importância o acompanhamento das gestantes portadoras de anemia falciforme não só por uma equipe multiprofissional, mas, também, de referência em gestação de alto de risco, visando à atenção integral e redução e/ou controle dos riscos maternos efetais.

REFERÊNCIAS

GOMES, L.; PEREIRA, I.; TORRES, H.; CALDEIRA, A.; VIANA, M. Acesso e assistência à pessoa com anemia falciforme na Atenção Primária. Acta Paul Enferm., Minas Gerais, vol. 27, número 4, páginas 348-355. 2014.

LIMA, A.; SANTANA, I.; CORDEIRO, T.; MERCES, M.; SOUZA, F.; OLIVEIRA, M. Gestação em portadoras de anemia falciforme: uma revisão integrativa. Revista Aten. Saúde, São Caetano do Sul, v. 15, n. 52, páginas 66-71, abril/junho. 2017.

MARTINS, M.; TEIXEIRA, M. Análise dos gastos das internações hospitalares por anemia falciforme no estado da Bahia. Cad. Saúde Coletiva, Rio de Janeiro, vol. 25, n. 1, páginas 24-30. 2017.

MENEZES, A.; LEN, C.; HILÁRIO, M.; TERRERI, M.; BRAGA, J. Qualidade de vida em portadores de doença falciforme. Rev. Paul Pedriatr, São Paulo, vol. 31, n. 1, páginas 24-29. 2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diretrizes Básicas da Linha de Cuidado. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. Brasília, Brasil: 2015. a

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Doença Falciforme. Atenção Integral à Saúde das Mulheres. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. Brasília, Brasil. 2015. b

MONKEN, F.; BARROS, N.; VALADARES, P.; MACEDO, R.; CRUZ, S.; CURY, P.; LARA, S.; SIQUEIRA, W.; AGULAR, R. Situações de urgência na gestante com doença falciforme. Revista Med, Minas Gerais, páginas 73-77. 2010.

NAIK, R. P.; JR, C. W. Sickle cell trait diagnosis: clinical and social implications. American Society of Hematology, vol. 1, páginas 160-167. 2015.

NEVITT, S.; JONES, A.; HOWARD, J. Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease. Cochrane Database of Systematic Reviews, Reino Unido, vol. 4, n.CD002202, páginas 1-125. 2017

NOMURA, R.; IGAI, A.; TOSTA, K.; FONSECA, G.; GUALANDRO, S.; ZUGAIB, M. Resultados maternos e perinatais em gestações complicadas por doença falciforme. Rev Bras Ginecol Obstet, São Paulo, vol. 32, n.8, páginas 405-411. 2010.

OKUSANYA, B.; OLADAPO, O. Prophylactic versus selective blood transfusion for sickle cell disease in pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews, Nigeria, vol. 12, n. CD010378,páginas 1-31. 2016.

PERSEGHIN, P. Erithrocyte Exchange and leukapheresis in pregnancy. Transfusion and Apheresis Science, Italy, vol. 53, páginas 279-282. 2015.

QUINN, C. T. et al. Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. Journalof the American Society of Hematology, vol, páginas 3447-3452. 2010.

VIZZONI, A.; MOREIRA, H. Prevalência de aloimunização eritrocitária em pacientes protadoresde anemia falciforme. Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde, Rio de Janeiro, vol. 42, n. 1, páginas 50-54. 2017.

WEIS, M.; BARBOSA, M.; BELATTO, R.; ARAÚJO, L.; SILVA, A. A experiência de uma família que vivencia a condição crônica por anemia falciforme em dois adolescentes. Saúde

em Debate, Rio de Janeiro, vol. 37, n.99, páginas 597-609, outubro/dezembro. 2013.

XAVIER, A.; FERREIRA, S.; CARVALHO, E.; ARAÚJO, E.; CORDEIRO, R. Perception of women suffering from sickle cell anemia regarding pregnancy: an exploratory study. Online Brazj nurs, vol. 12, n. 4, páginas 834-843, dezembro. 2013.

XAVIER, A. S. G., Experiências reprodutivas de mulheres com anemia falciforme. UniversidadeFederal da Bahia: escola de enfermagem, páginas 14-91. Salvador, 2011.

CAPÍTULO 02

AVALIAÇÃO DOS ASPECTOS DE BIOSSEGURANÇA EM UM HOSPITAL DE GRANDE PORTE NO LITORAL SUL DE PERNAMBUCO-BRASIL

José Fabrício Ramos dos Santos
Biólogo, Mestre em Saúde Coletiva e Gestão Hospitalar
Faculdades Integradas de Patos, FIP, Brasil.
Endereço: Floriano Peixoto, Nº 3333 , Santa Rosa, Campina Grande - PB
E-mail: josephfabricio5@hotmail.com

Thyago Ramos Firmino
Biólogo. Faculdade de Formação de Professores da Mata Sul - FAMASUL
Endereço: BR 101 Sul, km 117, Campus Universitário, Palmares - PE.
E-mail: thyagorfirmino@yahoo.com.br

Thierry Wesley de Albuquerque Aguiar
Biomédico. Universidade Federal de Pernambuco - UFPE.
Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária, Recife - PE.
E-mail: thierry.chiru@gmail.com

Adriana Maria da Silva
Graduanda em Biomedicina. Universidade Federal de Pernambuco - UFPE.
Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária, Recife - PE.
E-mail: adrianams98@yahoo.com

Emily Gabriele Marques Diniz
Graduanda em Biomedicina. Universidade Federal de Pernambuco - UFPE.
Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária, Recife - PE.
E-mail: emilygabriele1999@gmail.com

Letícia da Silva Santos
Graduanda em Ciências Biológicas Bach. Universidade Federal de Pernambuco - UFPE.
Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária, Recife - PE.
E-mail: leticiadss09@gmail.com

José Guedes da Silva Júnior
Doutor em Bioquímica e Fisiologia. Universidade Federal de Pernambuco - UFPE.
Endereço: UNINASSAU R. Antônio Carvalho de Souza, 295, Estação Velha, Campina Grande.
E-mail: zeguedescrizant@gmail.com

André de Lima Aires
Doutor em Medicina Tropical. Universidade Federal de Pernambuco - UFPE
Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária, Recife - PE.
E-mail: andrelima26@gmail.com

Jorge Luiz Silva Araújo Filho
Doutor em Ciências Biológicas. Universidade Federal de Pernambuco – UFPE
Faculdades Integradas de Patos, FIP, Brasil.
Endereço: Floriano Peixoto, Nº 3333 , Santa Rosa, Campina Grande – PB
E-mail: jorgearaujofilho@gmail.com

Hallysson Douglas Andrade de Araújo
Doutor em Bioquímica e Fisiologia. Universidade Federal de Pernambuco - UFPE
Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária, Recife - PE.
E-mail: douglas.ufpe29@gmail.com

RESUMO: A biossegurança objetiva através de um conjuntos de medidas a prevenção, minimização ou eliminação de riscos próprios as atividades laborais, observando os fatores que podem comprometer o bem estar, a saúde do homem e a preservação do meio ambiente. Os profissionais da área da saúde estão sempre expostos a riscos devido as suas atividades laborais que são desempenhadas diariamente. Muitas vezes o conhecimento adquirido na teoria nem sempre é o que é visto na prática, sendo esta situação observada, isto é nos profissionais de saúde deste estudo, que adotam medidas de biossegurança erradas a sua proteção durante o manejo de suas atividade laborais, assim, potencializando possíveis agravos a sua saúde e a dos usuários do serviço de saúde. Este trabalho realizou uma avaliação das medidas de prevenção e dos aspectos de biossegurança em ambientes deatenção básica a saúde em um Hospital Público da Zona da Mata Sul de Pernambuco. O método utilizado foi o descritivo e exploratório onde através de um questionário serviu para identificar o conhecimento sobre a biossegurança destes profissionais. A amostragem do estudo foi composta por 55 profissionais da atenção básica em saúde, onde 71 % possuía nível técnico em enfermagem, 16 % foram profissionais de enfermagem e 13 % fazem parte da classe médica. O público majoritáriovisto neste estudo foi o do sexo feminino, composto por 76 %. Apesar dos 100 % acharem muito importante a utilização do EPI (Equipamento de Proteção Individual), observou-se que em relação a sua definição 91% definiram corretamente e somente 9 % não souberam. De acordo com os EPIs mais utilizados, descreveram os três mais utilizados: luvas 96 %, máscaras 89 % e jaleco 87 %. Em relação a participação em cursos complementares sobre biossegurança 62% não adquiriram esses conhecimentos e apenas 38 % afirmaram ter cursos extracurriculares. Cerca de 89 % dos entrevistados, afirmaram que o reencape de agulha é uma ação proibida, enquanto 7 % afirma que épermitida e 4 % afirmam que em alguns casos é autorizado. De acordo com os acidentes no âmbito laboral, 40 % relataram ter sofrido algum tipo de acidente, onde apenas 16 % foi notificado enquanto24 não foram registrados ao órgão de competência. Quanto à higienização dos óculos apenas 2 % afirmaram fazer da forma correta com água, sabão e desinfetante.

PALAVRAS-CHAVE: biossegurança, profissionais da atenção à saúde, promoção, prevenção.

ABSTRACT: The objective biosafety through a set of measures to prevent, minimize or eliminate own risk workactivities, noting the factors that can compromise the welfare, human health and the preservation ofthe environment. Health care professionals are always at risk from their atividade Os health professionals are always at risk because of their work activities that are performed labor diariamentes that are performed daily.

Often the knowledge acquired in theory is not always what is seen in practice, being situation in the health professionals of this study adopting biosecurity measures wrong their protection during the handling of their labor activity, thus enhancing possible injuries to its health and users of the health service. The work carries out an assessment of the measures of prevention and biosafety in primary care environments to health in a public hospital ofthe Zona da Mata Sul of Pernambuco. The method used was descriptive and exploratory where viaa questionnaire was used to identify the knowledge on the biosafety of these professionals. The sample of the study was composed of 55 professionals from primary health care, where 71 % had technical level in nursing, 16 % were nurses and 13 % are part of the medical profession. The majorpublic seen in this study was the female composed of 76%. Despite the 100 % deem very importantthe use of PPE was observed that in relation to its definition 91 % correctly defined and only 9 % didnot know. According to the most used IPE afforded the three most used: sleeves 96 % (N = 53) masks 89 % (N = 49) and coat 87 % (N = 48). Regarding participation in further courses on biosafety 62 % did not acquire this knowledge and only 38 % said they extracurricular courses. About 89 % ofrespondents said that the needle recapping is a prohibited action while 7 % say it is allowed and 4 %say that in some cases is authorized. According to accidents in the workplace, 40 % reported havingsuffered some kind of accident, where only 16 % was reported while 24 were not registered with theaccrual body. As for the cleaning of glasses only 2 % said they do it right with water, soap and disinfectant.

KEYWORDS: Biosafety, professionals of health care, promotion, prevention.

1. INTRODUÇÃO

A biossegurança é o conjunto de medidas destinadas a prevenção, minimização ou eliminação de riscos próprios as atividades de pesquisa, ensino, produção, desenvolvimento tecnológico e prestação de serviços, fatores que podem comprometer a saúde do homem dos animais e preservação do meio ambiente (SANGIONI *et al*., 2013).

Legalmente a biossegurança está vinculada a Lei Nº 11.105 de 24 de março de 2005, que trata sobre a Politica Nacional de biossegurança. A Lei Nº 8.974 de 5 de janeiro de 1995 foi revogada, uma ampla dimensão que abrange a área da saúde e do trabalho (CARVALHO *et al*., 2009; HINRICHSEN, 2018). Foram criadas as precauções universais para esses trabalhadores, como a (NR32) Norma Regulamentadora do Ministério do Trabalho, que dispõe da segurança no trabalho em serviços da saúde. Entre estas precauções estão: lavagem das mãos, uso de equipamentode proteção individual (EPI), descarte adequado de material perfuRO cortante, cuidado com equipamentos durante a assistência e manejo de resíduos (BRASIL, 2011). Estas medidas de biossegurança geram melhorias na diminuição de custos, na qualidade do atendimento e nas infecções adquiridas da prática hospitalar, tanto para os profissionais como para os clientes e seus familiares (SOUSA *et al*., 2008). Além disto, estás práticas estão voltadas para a prevenção da contaminação, já que a maioria dos acidentes ocorre por uso inadequado destas normas (CARVALHO *et al*., 2009).

Os profissionais da área da saúde estão sempre expostos a vírus como hepatite B e C, HIV, herpes entre outros. A transmissão pode ocorrer através de exposições percutânea, mucocutânea, sangue, ou pelo contato com instrumentos ou superfícies contaminadas (SANTOS, NOVAS & PAIZANTE, 2008). Apesar das infecções hospitalares estarem associado aos pacientes, estão susceptíveis à exposição aos agentes microbiológicos, todos os indivíduos que trabalham no setor, em destaque os profissionais de saúde e os agentes da limpeza e higienização (SALES *et al*., 2014). Na prática atualmente, nem todos os profissionais de saúde adotam as medidas de biossegurança necessárias a sua proteção durante o manejo de sua atividade, podendo ocasionar agravos a sua saúde e a do paciente (SIMÃO *et al*., 2010; LEAL *et al*., 2010).

Baseado na Norma Regulamentadora Nº 6, EPI'S são todos os dispositivos de uso individual, destinadas a proteger a saúde e a segurança no trabalho (SANTOS,

NOVAS & PAIZANTE, 2008). É imprescindível a sensibilização e compreensão do uso de EPI'S, visto que o seu conhecimento é fundamental para a utilização do mesmo, pois não são apenas elementos de uma instituição, mas que fazem parte de um planejamento, que tem como foco a saúde dos indivíduos envolvidos no processo (RIETH *et al*., 2014).

Os fatos acima citados esses que despertaram o interesse em verificar o conhecimento e a atenção sobre biossegurança entre os profissionais de um Hospital no município de Barreiros PE, pois tem-se observado diversos procedimentos com ausência de EPI'S, vestuário inadequado, reencape de agulhas, constante uso de caixas de perfuro-cortantes, com material acima do limite permitido. Desta forma, torna-se oportuno realizar a pesquisa dos possíveis riscos, e implantação de medidas de biossegurança, com a expectativa de prover uma maior segurança pessoal, para pacientes e meio ambiente.

2. METODOLOGIA

2.1. MUNICÍPIO SEDE DA PESQUISA

O Município dos Barreiros está localizado no Litoral Sul de Pernambuco, a uma latitude 08º49'06"sul e a uma longitude 35º11'11" oeste, apresentando uma altitude de 22 metros. O município dista de 102 km do Recife (capital do Estado), fazendo fronteiras com os municípios de São José da Coroa Grande, Rio Formoso, Tamandaré e Jacuípe - AL.

A população do Município de Barreiros ampliou, entre os Censos Demográficos de 2000 e 2010, à taxa de 0,40 % ao ano, passando de 39.151 para 40.732 habitantes. Essa taxa foi inferior àquela registrada no Estado, que ficou em 1,07 % ao ano, e inferior a cifra de 1,08 % ao ano da Região Nordeste para um total de 49.732. Segundo estimativa do IBGE (2010), o Município conta com uma população de 41.987 habitantes.

A taxa de urbanização apresentou alteração no mesmo período. A população urbana em 2000 representava 79,29 % e em 2010 a passou a representar 83,43 % do total. A estrutura demográfica também apresentou mudanças no município. Entre 2000 e 2010 foi verificada ampliação da população idosa que, em termos anuais, cresceu 1,3 % em média. Em 2000, este grupo representava 8,4 % da população, já em 2010 detinha 9,3 % do total da população municipal.

O segmento etário de 0 a 14 anos registrou crescimento negativo entre 2000 e

2010 (-1,0 % ao ano). Crianças e jovens detinham 33,4 % do contingente populacional em 2000, o que correspondia a 13.059 habitantes. Em 2010, a participação deste grupo reduziu para 29,1 % da população, totalizando 11.853 habitantes.

2.2. TIPO E LOCAL DE ESTUDO

O presente estudo trata-se de um estudo qualiquantitativo, que visou avaliar e implantar medidas de biossegurança em um hospital localizado na cidade de Barreiros no Estado de Pernambuco.

2.3. POPULAÇÃO E AMOSTRAGEM

A população de estudo foi formada pelos profissionais que atuam hospital. A amostragem foi constituída por 55 profissionais de saúde entre eles: médicos, enfermeiros e técnicos de enfermagem.

2.4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO E INCLUSÃO E CONSIDERAÇÃO ÉTICA

Como critérios de exclusão na pesquisa, foram o não consentimento em participar da entrevista, não ser funcionário devidamente regularizado e ser menor de 18 anos e os critérios de inclusão dos voluntários na pesquisa foram necessários como pré requisitos, ser funcionário do hospital, ter mais de 18 anos e ter assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – (TCLE). A realização deste estudo considerou a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde que rege sobre a ética da pesquisa envolvendo seres humanos direta ou indiretamente, assegurandoa garantia de que a privacidade do sujeito da pesquisa será preservada.

2.5. RISCOS E BENEFÍCIOS

O presente estudo teve como benefício proporcionar aos funcionários novos conhecimentos da prática de biossegurança, e sua importância, para melhorar a qualidade de vida e saúde dos mesmos. Que teve apresentado como riscos algum desconforto a um possível funcionárioque pôde ocorrer durante o questionário que irão responder na pesquisa.

2.6. INSTRUMENTOS E PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS

Para avaliação do grau de conhecimento e comportamento dos profissionais sobre Biossegurança, realizou-se interrogação direta dos profissionais através de um questionário contendo questões fechadas e abertas. Esse questionário foi desenvolvido levando em consideraçãoas normas das ANVISA, Ministério de Saúde e Ministério do Trabalhos relacionadas a segurança esaúde em ambientes de atenção à saúde. Também foram realizadas perguntas sobre a técnica utilizada para higienização das mãos.

2.7. ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram analisados, tabulados e confeccionados graficamente utilizando o Sotfware Microsoft® Office Excel.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a análises de dados, o sexo feminino foi o mais prevalente com 76 % de representação, o gênero masculino representou apenas 24 % (Figura 1A). O predomínio do sexo feminino encontrado neste trabalho confirma outros estudos envolvendo o atendimento hospitalar em território brasileiro. Historicamente já é confirmado a presença majoritária das mulheres nos serviços de atenção básica a saúde (CAIXETA & BARBOSA-BRANCO 2005; REZENDE *et al*., 2012; TRINDADE & PIRES, 2013; BALANI & MARCUZ, 2014).

Na Figura 1B evidencia a disparidade nas faixas etárias dos entrevistados. Observa-se que a maior representação 38 % correspondeu aos adultos com idades entre 30 a 39 anos, os adultos jovens 20 % com idade entre 20 a 29. Os que apresentam a faixa etária entre 40 a 49, 50 a 59 e da terceira idade 60 a 69 representam um percentual de 27 %, 13 % e 2 % respectivamente. Semelhantemente essas faixas etárias foram percebidas no estudo de Caixeta e Barbosa-Branco (2005) com profissionais de saúde de hospitais públicos do Distrito Federal, Brasil.

Na Figura 1C pode ser visto o quantitativo de profissionais que responderam ao questionário aplicado, o público alvo foram profissionais na área de saúde, composta por 55 pessoas com formações acadêmicas diversificada com grau de escolaridade em níveis técnico e superior, sendo eles: 39 profissionais de nível técnico em enfermagem que corresponderam a 71 %, 9 enfermeiros (16 %) e 7 médicos (13 %). A busca do conhecimento teórico complementar (cursos extras realizados, fora da grade acadêmica) específico propicia aos profissionais de saúde a oportunidade de se atualizar e de refletirem a acerca de suas práticas laborais que muitas vezes são realizadas no seu dia-a-dia. A partir desses conhecimentos adquiridos oportuniza ou reduz de forma significativaos erros/acidentes que podem vim ocorrer (TORRES *et al*., 2010). Assim os profissionais que trabalham em ambiente hospitalar, que ficam inerente a riscos biológicos, precisam ter ciência dos aspectos de biossegurança para minimizar a possibilidade de acidentes.

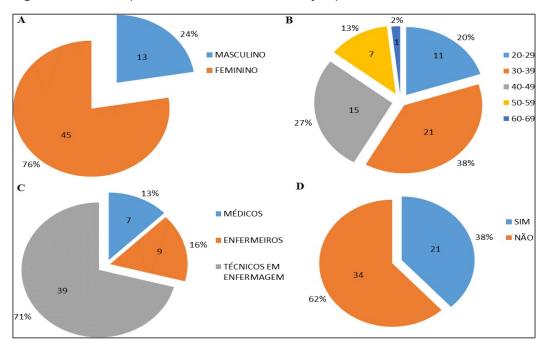



Figura 1. Perfil dos profissionais de saúde da atenção primária.

Fonte: Os Autores.

Segundo Torres *et al*. (2010) a educação complementar dos profissionais de saúde proporciona a identificação de problemas, cuja solução seja procurada por eles mesmos, mediantea busca de conhecimentos e mudança de atitudes. Desta forma, podemos observar na Figura 1D o percentual dos profissionais que reporta sobre a sua participação quanto a uma formação complementar na área de biossegurança. É visto que 62 % desses profissionais não adquiriram nenhuma atualização ou cursos na área de biossegurança e apenas 38 % destes afirmaram ter participado de cursos com a temática de biossegurança. Batista e Gonçalves (2011) destacam que, qualquer tipo de atuação visando à melhoria dos serviços de saúde, deve capacitar os profissionais de saúde para a busca constante do aperfeiçoamento das relações sociais que se desenvolvem no diaa dia dos serviços sob uma perspectiva crítica e reflexiva no processo trabalho. Investir na formaçãode profissionais de saúde da atenção primária e o uso de tecnologias educativas, em estreita colaboração com pesquisadores resulta em produtos inovadores para os serviços e em novos desafios relevantes para o mundo acadêmico e laboral (PORTAL *et al*., 2020). É necessário saber adaptá-lo à realidade de cada indivíduo, à sua rotina laboral e à sua capacidade de compreendê-lo de maneira que possa ser aplicado em algum aspecto de sua vida cotidiana (BATISTA & GONÇALVES, 2011).

Observa-se na Figura 2A que 91 % dos profissionais de saúde conseguiram

definir com clareza o significado da sigla EPI's. Enquanto, 9 % não conseguiram definir corretamente que a siglasignificativa equipamentos de proteção individual. Mesmos esses 9 % não sabendo definir a sigla, todos eles, sem exceção (55 participantes) afirmaram ser muito importante estarem com o equipamento de proteção individual. A NR-06 (Norma Regulamentadora 06) especifica e direcionaas atribuições que devem ser executadas quando ao uso do EPI's considerando como equipamento de proteção individual, todo dispositivo ou produto, de uso individual utilizado pelo trabalhador, destinado à proteção de riscos suscetíveis de ameaçar a segurança e a saúde no trabalho (EQUIPE ATLAS, 2015).

Em relação ao uso dos tipos de EPI’s observa-se na Figura 2B quais são os tipos de EPI's mais utilizados diariamente pelos profissionais de saúde. Um número de 53 profissionais afirmaram que utilizam luvas em seus procedimentos, 49 deles afirmam que usam mascaras em seu ambiente laboral, os que usam jaleco e touca representaram 48 e 33 pessoas respectivamente. 10 deles usam óculos de proteção e 5 dos profissionais afirmam que usam botas, enquanto no setor laboral. Uma situação inusitada entre as varias opções de EPI's listados abaixo, um único EPI's que independente do setor de trabalho dos profissionais de saúde deveria está com 100 % marcado era o jaleco, é vistoque apenas 48 profissionais afirmaram que faz prática diariamente do mesmo.

O uso de jalecos pelos profissionais de saúde se tornou uma prática obrigatória, com a finalidade de prevenção de infecções dos profissionais durante a realização de procedimentos aos pacientes, no entanto sua utilização indevida (uso fora do ambiente de trabalho) pode causar sérios problemas para a saúde pública, como dispersão de microrganismos patogênicos de dentro para fora e vice-versa (CARVALHO *et al*., 2009). Outro estudo concluiu que uma maior atenção deveria ser feita em relação à vestimenta de jalecos da equipe de saúde, sendo que muitas vezes o seu papel protetor é superestimado (BALANI & MARCUZ, 2014). Cabe ao gestores hospitalares, além de fornecer os EPI's, exigirem e fiscalizarem o seu uso contínuo em seus trabalhadores, levando em consideração o seu uso adequado e ao risco para cada atividade, sendo avaliada separadamente por setores hospitalar. Os profissionais de saúde devem usar os seus EPI's quando os mesmos tiverem aprovação de um órgão nacional competente em matéria de segurança e saúde no trabalho (PROCHNOW *et al*., 2011; ROCHA *et al*., 2014). Abordando temas referentes ao planejamento e execução dos procedimentos de biossegurança que possibilitem

aos trabalhadores reconhecerem os riscos ocupacionais com a desvalorização ou desuso dos EPI's (VILELA *et al*., 2015). Em relação ao destino das luvas cirúrgicas após a sua utilização, todos os profissionais de saúde descartam as luvas após o seu uso individual.

A durabilidade dos EPI's varia bastante dependendo principalmente dos cuidados que são tomados, da frequência de uso, de fatores ambientais e fatores inerentes ao EPI. Em relação aos óculos o usuário deve ser treinado para saber identificar quando é necessário substituir seus óculos(riscos e arranhões que estejam prejudicando o campo visual, trincas, rachaduras) bem como saber higienizar o mesmo (SANTOS *et al*., 2012).

Na Figura 2C é observado o percentual dos profissionais de saúde a respeito de como se deve proceder corretamente a forma de higienização do óculos. Observa-se que 7 % afirmam que apenas água é suficiente para higienização dos óculos sendo um percentual mais significativo com 71 % afirmando que além de água também adicionam sabão na limpeza; apenas 4 % afirmaram utilizar água, sabão e água sanitária. Apenas 2 % procedem utilizando água, sabão e substância desinfetante; 7 % afirmaram que além de água e sabão adicionam cloro na higienização e 9 % afirmam limpar os seus óculos de proteção com outras substâncias como álcool a 70 % e substância incidin. No entanto, o correto ao final de cada turno, é que o óculo de segurança deve ser higienizadocom água e sabão em seguida desinfetado, para que se mantenha limpo e em condições higiênicas de uso, preferencialmente seguindo as recomendações do fabricante (SKRABA, NICKEL &WOTKOSKI, 2006). Estudo realizado por Rocha *et al*. (2014) com 221 frentistas de postos de combustíveis do Rio Grande do Sul, quando perguntados sobre a importância que eles dão em relação ao uso do óculos de proteção 19,9 % julgam que ele é importante. Posteriormente ao serem perguntados com que frequência utilizam o mesmo apenas 3,6 % afirmaram fazer uso frequente dos óculos de proteção. Ainda foi relatado por Rocha *et al*., (2014) que durante a aplicação do questionário houveram acidentes com frentistas onde um deles foi atingindo com a gasolina na face, acometendo a mucosa ocular, ao encher uma garrafa plástica, e o outro trabalhador foi atingido por respingos de óleo na mucosa ocular durante a lubrificação de veículo.

O resultado dos profissionais de saúde quando perguntados sobre o destino das toucas e máscaras após a utilização, 98 % afirmaram que descartam as suas tocas e apenas 2 % reutiliza o EPI depois que lava a mesma. Sendo os mesmos

resultados observado para as máscaras de proteção. Couto (2011) em suas orientações para profissionais que trabalham em ambientes que promovem saúde ou que executem atividades laboratórios, desaconselha a reutilização de materiais descartados, afirmando que esses utensílios podem conter resíduos perigos para a saúde que podem causar infecções acometendo o próprio indivíduo, pacientes ou funcionários do local.

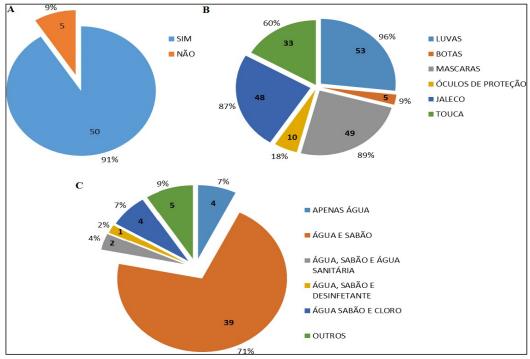



Figura 2. Conhecimento e utilização de EPI's.

Fonte: Os Autores.

Na Figura 3A observa-se a utilização de calçados adequados na prática clínica pelos profissionais de saúde e nas imediações hospitalar quando exercem suas atividades laborais e na Figura 3B retrata sobre a higienização dos mesmos. É observado na Figura 3A que 73 % afirmaramque sempre estão adequados quanto a utilização dos calçados, enquanto 23 % afirmaram que usam com frequências e 4 % afirmaram que não utilizam sapatos adequados na sua atividade laboral. Em relação a higienização dos calçados (Figura 3B), 2 % dos entrevistados utilizam apenas água para limpeza dos calçados, o maior percentual 49 % utilizam água mais sabão para a higienização, a utilização se substâncias como água sanitária, desinfetante e cloro somadas a água mais sabão corresponderam um percentual de 37 %, e as duas últimas 5 % respectivamente, sendo que 2 % afirmaram que não fazem a higienização

dos seus calçados.

Diante das respostas observa-se a necessidade urgente de algum profissional de saúde que venha atuar na fiscalização e indicar a importância do uso dos calçados apropriados. Deve-se ponderar que a não disponibilidade do EPI caracteriza-se como um sério problema de gestão, e a falta de comprometimento laboral por parte do profissional de saúde (REZENDE *et al*., 2012). Enquanto o comportamento de higienização com água e sabão indica uma maior proteção aos 49 % dos usuários que utilizam frequentemente os calçados adequados.

Os profissionais da saúde foram arguídos sobre os possíveis acidentes sofrido no seu âmbito laboral e se este acidente tinha sido notificado. Pode-se observar na Figura 3C que 40 % afirmaram terem sofrido algum tipo de acidente em sua atividade laboral, um outro dado preocupante em relação a este percentual de acidente foi que apenas 16 % foram notificados (Figura 3D), enquanto 24 % não foram notificados. O percentual dos profissionais de saúde que não sofreram nenhum tipo de acidente correspondem a 60 % (Figura 3C).

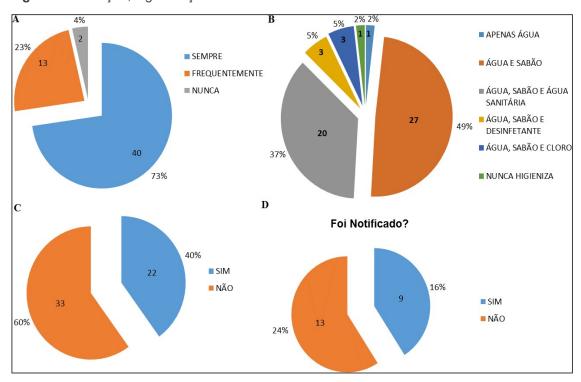



Figura 3. Utilização, higienização dos EPI's e acidente de trabalho.

A definição de acidente de trabalho é que o mesmo é um fato previsto e portanto evitávelque envolvem uma multicausalidade de fatores durante o exercício da atividade laboral, o que ocasiona dano à saúde do trabalhador (lesão corporal ou

perturbação funcional) e pode ser responsável até pela morte, perda ou redução da capacidade laboral chegando a ser temporária ou definitiva para o trabalhador (LOURENÇO, 2011). O acidente de trabalho também pode ser considerado aquele que ocorre durante o percurso entre a residência e o local de trabalho e vice- versa, denominado acidente de trajeto (TORTORELLO, 2014). Esse tipo de acidente correspondeu a pouco mais de 15 % nas análises realizadas por Prochnow *et al*., (2011) em caracterização dos acidentes de trabalhos. Todos os acidentes de trabalho, do menos grave ao fatal, são considerados agravos de notificação compulsória (DRUMOND & SILVA, 2013) e a sua ocorrência deve ser comunicada à Previdência Social, por meio de abertura de uma CAT- Comunicação de Acidente deTrabalho até o primeiro dia útil após o ocorrido e caso aconteça a morte do assegurado em virtude do acidente do trabalho a comunicação deve ser imediata aos órgãos competentes (TORTORELLO,2014). Os acidentes de trabalhos constitui-se de forma significativa sérios problemas de saúde pública mundial, são esses agravos que de fato propicia ao trabalhador afastamento do seu ambiente laboral (RANGEL & MEDEIROS, 2008; LIMA, SOUZA & BANDEIRA, 2014). Estudo realizado por Caixeta e Barbosa-Branco (2005) com profissionais de saúde semelhantemente ao nosso, também constatou que 39,1 % desses profissionais referiram-se ter sofrido acidente em seu ambiente laboral.

Uma revisão integrativa de Prochnow *et al*. (2011) sobre o perfil dos acidentes de trabalhos entre os anos de 2004 a 2010 constatou que 35,85 %, (N=19) acometeram os trabalhadores da equipe de enfermagem. Entre as análises realizadas com parâmetros distintos, os auxiliares de enfermagemcorresponderam entre 48 % e 81 % dos trabalhadores acidentados e em dois estudos separados, houvea predominância de acidentes com técnicos de enfermagem 64 % e 71,6 %. Com relação ao conhecimento sobre o reencape de agulhas por profissionais de saúde após a sua utilização 89 % dosentrevistados afirmaram que a prática ou o ato de reencapar agulhas é proibido, enquanto 7 % afirmaram ser permitido e 4 % acreditam que o reencape pode ser realizado em alguns casos (Figura4A). Segundo Cabral e Silva (2013) e Oliveira *et al*. (2020) em relação a prevenção e controle de infecções no ambiente hospitalar refere-se que a engenharia sanitária e a prática laboral no âmbito hospitalar deve eliminar ou reduzir o máximo possível a exposição de infecção aos profissionais de saúde com elementos perfuro cortante e ao paciente com o uso de cateter venoso, para os perfurocortante por exemplo, a prática de reencapar das

agulhas.

Um estudo de Silva *et al*. (2011) num espaço temporal de seis anos (1999-2004) objetivou analisar através dos profissionais responsáveis que registram os acidentes o perfil dos acidentes causados por material perfuro cortante em trabalhadores de saúde numa instituição de Saúde Pública no Rio de Janeiro e sobre a profilaxia dos mesmos, constatou que houve 134 registros de acidentes, onde 47,76 % não receberam nenhuma profilaxia pós-acidente e apenas 23,88 % receberam tratamento profilático para HIV e hepatite viral do tipo B. Segundo Lima, Pinheiro e Vieira (2007) os acidentes com materiais perfuro cortantes onde o sangue do paciente entra em contato com o do profissional de saúde pode acarretar serias repercussões negativas a vida laboral e pessoal em virtude do estresse psicológico que o individuo passa na espera do resultado dos exames onde o contato poderá evidenciar uma possível soro conversão. Esses mesmos autores ainda reportam que os profissionais de saúde que sofreram esses acidentes afirmaram sentir desespero, tensão, tristeza, medo e angústia por saber que possivelmente estejam contaminados pelo vírus HIV e/ou hepatites virais do tipo B e C.

Vieira *et al*., (2013) analisando dados do centro de referência para o tratamento e controle do HIV relata que duzentos e quinze profissionais de saúde faziam parte do quadro clínico e mais doze faziam parte dos serviços gerais, foi reportado que ocorreram um total de 41 acidentes, 14,6 % não haviam se vacinado contra o vírus da hepatite B. Em 28 casos o sangue foi o material biológico contaminante, as agulhas foram responsáveis por 51,2 % dos casos e 12,2 % dos 41 profissionais acidentados não fizeram o acompanhamento completo pós-exposição.

Silva *et al.*, (2010) observaram que os profissionais de enfermagem em um hospital universitário em Botucatu-SP apresentaram um conhecimento superfulo quando perguntados qualo protocolo deve ser seguido com base em acidentes pós-exposição com matérias perfuro cortantes.Enquanto Barreto *et al*., (2015) concluíram que nenhum dos pesquisados sabia os cuidados imediatos a serem realizados nos casos de acidente percutâneo, cutâneo ou em mucosa, a duração e eficácia da quimioprofilaxia anti-HIV e se existia medida específica eficaz para redução do risco de transmissão do vírus da hepatite C pós-exposição. Além disso, 75 % não estavam esclarecidos sobrea imunização contra hepatite B. Gir *et al.* (2008) afirmam que a profilaxia com antirretrovirais deveser iniciada o mais rápido possível, com tolerância tardia de no máximo duas horas após a exposiçãoe que sua eficácia tende a diminuir

quando iniciada após vinte e quatro horas ou quarenta e oito horas após o acidente ocupacional.

Prado-Palos *et al*., (2006) observaram que 55,55 % dos acidentes acontecidos tiveram como os principais fatores determinantes, o uso inadequado ou a falta do EPI's, autoconfiança, sobrecargade trabalho e a pouca demanda de caixas coletoras para perfuro cortantes. Assim, eles sugerem que a falta de conhecimento dos profissionais de saúde pós-exposição com fluidos corporais possa está atribuída a falta de infor consequências gravíssimas uma vez que esses profissionais ingressam no mercado de trabalho semos conhecimentos básicos e necessários sobre a biossegurança. Batista e Gonçalves (2011) ainda reforça que formar profissionais de saúde para atuar no SUS - Sistema Único de Saúde, sempre foium desafio e requer uma atenção especial. Porque buscar a prática do dia a dia de profissionais, usuários e gestores mostra-se fundamental para a resolução dos problemas encontrados na assistência à saúde e que a mudança na formação acadêmica de discentes e docentes do campo da saúde também se tem mostrado necessária.

Na Figura 4B os profissionais de saúde foram questionados sobre os acidentes ergonômicos. Observa-se que 25 % desses profissionais responderam que os acidentes ergonômicos estão associada a infecção, enquanto queimadura correspondeu a 13 % afirmações, os que sinalizaram picada de agulha e choque elétrico corresponderam a 33 % e 13 % respectivamente. Os que assinalaram tendinite e torcicolo foram 40 % e 33 % respectivamente, conheciam o que é acidentes ergonômico.

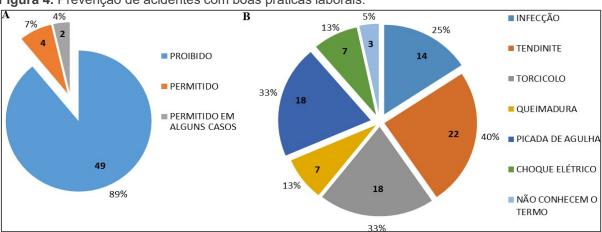



Figura 4. Prevenção de acidentes com boas práticas laborais.

Fonte: Os Autores.

Através deste resultado pode-se observar uma lacuna no conhecimento desses profissionaisde saúde a respeito de acidentes ergonômicos e que este conhecimento reflete diretamente ao relacionamento da equipes de profissionais. Assim, chama atenção a fragilidade e a necessidade nosprocesso educativos dos profissionais que executam atividades laborais e se responsabilizam pela assistência e cuidado dos usuários (pacientes). É preciso reconhecer termos técnicos e também buscar um conhecimento multidisciplinar, buscando integrar ações de promoção, prevenção e recuperação da saúde principalmente por esses profissionais de saúde estarem inseridos no contexto mação específica aos riscos inerente das suas atividades laborais nos seus cursos de formação técnica, graduação e pós-graduação. Essas perdas são muito preocupante pois traz da biossegurança (TRONCHIN *et al*., 2009; KLEBA *et al*., 2016; LEMOS *et al*.,2020; OLIVEIRA *et al*., 2020; PORTAL *et al*., 2020).

Após as consolidação dos dados, foi realizado treinamentos em parceria com a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) do hospital envolvido onde foram entregues sugestões de adequação das estruturas físicas, além da disseminação de informações sobre o tema da pesquisa. Para tanto foi utilizado como metodologia, a ministração de aulas teóricas com utilização de data show, exposição de ideias e temáticas na área da biossegurança, buscando o fomento a discussão de situações reais de riscos de acidentes de trabalho na área da saúde. Assim as informações sobre promoção, prevenção e biossegurança foram disseminadas, com objetivo de minimizar os riscos de acidentes laborais relacionadas à assistência à saúde.

4. CONCLUSÕES

A biossegurança faz parte de todo o processo laboral dos profissionais de atenção básica a saúde, embora alguns comportamentos inadequados foram observados/evidenciados por alguns profissionais de saúde. Diante desta situação, observa-se uma real necessidade dos órgãos responsáveis por fiscalizar, orientar os profissionais da atenção à saúde a fazer uma atualização na temática de biossegurança para o âmbito hospitalar, tornando-se muito importante a educação continuada dos profissionais de atenção básica a saúde do referido hospital.

REFERÊNCIAS

ALVES, S.L.; PACHECO, S.J. Biossegurança-Fator determinante nas unidades de atendimento à saúde. **Revista Fluminense de Extensão Universitária**, v. 5, n.1, p. 33-40, 2015.

BALANI, K.C.; MARCUZ, F.S. Utilização do jaleco pelos profissionais de saúde de um pronto atendimento do município de Cianorte – Paraná – Brasil. **Revista Uningá Review**, v.17, n.1, p.35-41, 2014.

BATISTA, K.B.C.; GONÇALVES, O. S. J. Formação dos profissionais de saúde para o SUS: significado e cuidado. **Saúde e Sociedade**, v. 20, n. 4, p.884-899, 2011.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC n°. 63, de 25 de novembro de 2011. Dispõe sobre os requisitos de boas práticas de funcionamento para os serviços de saúde. **Diário Oficial da União**, 2011.

CABRAL, F.W.; SILVA, M.Z.O. Prevenção e controle de infecções no ambiente hospitalar. **S a n a r e**, v. 12, n.1, p. 59-70, 2013.

CAIXETA, R.B.; BARBOSA-BRANCO, A. Acidente de trabalho, com material biológico, em profissionais de saúde de hospitais públicos do Distrito Federal, Brasil, 2002/2003. **Caderno de Saúde Pública**, v.21, n.3, p.737-746, 2005.

CARVALHO, C.M.R.S.; MADEIRA, M.Z.A.; TAPETY, F.I.; ALVES, E.L.M.; MARTINS, M.C.C.; BRITO, J.N.P.O. Aspectos de biossegurança relacionados ao uso do jaleco pelos profissionais de saúde: uma revisão da literatura. **Texto & contexto enfermagem**, v.18, n.2, p.355-360, 2009.

COUTO,H.A.R. Limpeza nos laboratórios: procedimentos e cuidados especiais. **Embrapa Amazônica Ocidental**, p. 1-22, 2011.

DRUMOND, E.F.; SILVA, J.M. Avaliação de estratégia para identificação e mensuração dos acidentes de trabalho fatais. **Revista Ciência & Saúde Coletiva**, v.18. n.5, 2013.

EQUIPE ATLAS. Segurança e Medicina do Trabalho. 75ª. Ed. **Editora Atlas**, p. 1072, 2015.
GIR, E.; NETTO, J.C.; MALAGUTI, S.E.; CANINI, S.R.M.S.; HAYASHIDA, M.; MACHADO, A.A. Acidente com material biológico e vacinação contra hepatite B entre graduandos da área da saúde. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v.16, n.3, p.401-406, 2008.

HINRICHSEN, S. L.. Biossegurança e controle de infecções: risco sanitário hospitalar. 3ª Ed. **Editora Guanabara**, p. 664, 2018.

IBGE, 2010. CENSO DEMOGRÁFICO DE 2010. **Fundação Instituto Brasileiro de Geografia eEstatística, dados referentes ao município de Barreiros/PE**, Disponível em:<http://www.cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?lang=&codmun=260140&search=pernambu co|barreiros>. Acesso em: 08 de maio de 2016.

KLEBA, M.E.; COLLISELLI, L.; TREVISAN DUTRA, A.; MÜLLER, E.S. Trilha interpretativa como estratégia de educação em saúde: potencial para o trabalho multiprofissional e intersetorial. **Interface-Comunicação, Saúde, Educação**, v.20, n.56, 2016.

LEMOS, P.I.S.C; CRUZ, K.C.T.; MOURA, L.B.A.; FERREIRA, V.H.S.; FAUSTINO, A.M. Ocorrência de infecção em pessoas idosas durante tratamento oncológico. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 7, p. 48438-48447, 2020.

LIMA, F.A.; PINHEIRO, P.N.C.; VIEIRA, N.F.C. Acidentes com material perfurocortante: conhecendo os sentimentos e as emoções dos profissionais de enfermagem. **Escola Anna Nery**, v.11, n. 2, p. 205-2011, 2007.

LOURENÇO, E.A.D.S.. Agravos à saúde dos trabalhadores no Brasil: alguns nós críticos, **RevistaPegada**, v.12, n.1, 2011.

OLIVEIRA, B.C.C.; SILVA, J.A.; PONTES, R.L.; BARBOSA, M.G.A.; SILVA, E.I.; SILVA, B.M.; SILVA, B.M.; LINS, S.R.O. Conhecimento dos profissionais de saúde, com ênfase na enfermagem sobre infecções relacionadas ao uso do cateter venoso central de duplo lúmen em pacientes dialíticos em uma clínica de nefrologia do agreste de Pernambuco. **Brazilian Journal of Development**, v.6, n.7, p. 44436-44450, 2020.

PORTAL, L.C.; SOUZA, T.R.M.; CARLOS A.L.M.S.; VAZ, D.W.N.; RIBEIRO, M.E.S.; SOUZA, G.F.; LIMA, K.V.B.; SILVA JÚNIOR, A.F. Educar para empoderar: o uso de tecnologias educativas para o controle e prevenção de infecção hospitalar. **Brazilian Journal of Development**, n. 7, p. 50658-500673, 2020.

PRADO-PALOS, M.A.; CANINI, S.R.M.S.; GIR, E., MELO, L. L.; MATA, D.H.; SANTANA, R.M.; SOUZA, A.C. Acidentes com material biológico ocorridos com profissionais de laboratórios de análises clínicas. **DST - Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, v.18, n.4,p.231-34, 2006.

PROCHNOW, A.; MAGNAGO, T.S.B.S.; TAVARES, J.P.; BECK, C.L.C.; SILVA, R.M.; GRECO, P.B.T. Perfil dos acidentes de trabalho publicados em estudos brasileiros. **Saúde**, v. 37, n.1, p. 77-86, 2011.

RANGEL, V.C.; MEDEIROS, G.D.S. Acidente no trabalho e a importância da reabilitação profissional. **Perspectivas online**, v. 2, n.8, p. 125-137, 2008.

REZENDE, K.C.A.D.; TIPPLE, A.F.V.; SIQUEIRA, K.M.; ALVES, S.B.; SALGADO, T.A; PEREIRA, M.S. Adesão à higienização das mãos e ao uso de equipamentos de proteção pessoal porprofissionais de enfermagem na atenção básica em saúde. **Ciência, Cuidado e Saúde**, v.11, n.2, p.343-351, 2012.

RIETH, G.H.; LORO, M.M.; STUMM, E.M.F; ROSANELLI, C.L.S.P.; KOLANKIEWICZ, A.C.B.; GOMES, J.S. Uso de equipamentos de proteção individual pela enfermagem em uma unidade de emergência hospitalar. **Revista de Enfermagem UFPE On Line**, v. 8, n. 2, p.365-371,2014.

ROCHA, L. P.; CEZAR-VAZ, M. R.; ALMEIDA, M. C. V.; BONOW, C. A., SILVA, M. S.; COSTA, V. Z. Utilização de equipamentos de proteção individual por frentistas de postos de combustíveis: contribuição da Enfermagem.**Texto Contexto enfermagem**, v.1, p. 193-202, 2014.

SALES, V.M.; OLIVEIRA, E.; CÉLIA, R.; GONÇALVES, F.R.; MELO, C.C. Análise microbiológica de superfícies inanimadas de uma Unidade de Terapia Intensiva e a segurança do paciente. **Revista de Enfermagem Referência**, v. 4, n. 3, p.45-53.

SANGIONI, L.A.; PEREIRA, B.I.B.; VOGEL, F.S.F.; BOTTON, S.A. Princípios de biossegurança aplicados aos laboratórios de ensino universitário de microbiologia e parasitologia. **Ciência Rural**,v.43, n.1, p.91-99, 2013.

SANTOS, I.E.R.; SOUZA, M.A.B.; ARRUDA, J.S.; MACIEL, D.E.A.; MACIEL, D.L.A.

Levantamentos das condições de segurança no trabalho em um canteiro de obras em Aracaju- Sergipe. **Scire Salutis**, v.2, n.1, p.35-48, 2012.

SANTOS, A.P.B; NOVAS, M.M.V.; PAIZANTE, G.O. Acidentes de trabalho e biossegurança noambiente hospitalar. **Revista Educação, Meio Ambiente e Saúde**, v 3, n. 1, p. 51-62. 2008.

SILVA, A.I.D.; MACHADO, J.M.H.; SANTOS, E.G.O.B.; MARZIALE, M.H.P. Acidentes com material biológico relacionados ao trabalho: análise de uma abordagem institucional* **Revista Brasileira de Saúde Ocupacional**, v.36, n.124, p. 265-273, 2011.

SILVA, T.R.D.; ROCHA, S.A.; AYRES, J.A.; JULIANI, C.M.C.M. Acidente com material perfurocortante entre profissionais de enfermagem de um hospital universitário. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v.31, n.4, p. 615-622, 2010.

SOUSA, C.M.M.; ALVES, M.S.C.F.; MOURA, M.E.B.; SILVA, A. O. Os direitos dos usuários da saúde em casos de infecção hospitalar. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 61, n. 4, p. 411-417,2008.

SKRABA, I.; NICKEL, R., WOTKOSKI, S.R.; MASTROENI, M.F. Barreiras de contenção: EPI e EPCs. Mastroeni MF. Biosseguranca aplicada a laboratório e serviços de saúde. São Paulo (SP): **Editora Atheneu**, 2006.

TORRES, H.; AMARAL, M.A.; AMORIM, M.M.; CYRINO, A.P.; BODSTEIN, R. Capacitação de profissionais da atenção primária à saúde para educação em Diabetes Mellitus. **Acta Paulista deEnfermagem**, v.23, n.6, p. 751-6, 2010.

TORTORELLO, J.M. Acidente de trabalho. **Editora Baraúna**, São Paulo. p.147, 2014.

TRINDADE, L.L ; PIRES, D.E.P. Implicações dos modelos assistenciais da atenção básica nas cargas de trabalho dos profissionais de saúde.**Texto & Contexto Enfermagem,** v. 22.n.1, p. 36-42,2013.

TRONCHIN, D.M.R.; MIRA, V.L.; PEDUZZI, M.; CIAMPONE, M.H.T.; MELLEIRO, M.M.; DA SILVA, J.A.M.; SOARES, J.M.S. Educação permanente de profissionais de saúde em instituiçõespúblicas hospitalares. **Revista da Escola de Enfermagem**, v.43, n.2, p. 1210-1215, 2009.

VIEIRA, C.D.; SANTOS, J.I.D., CABRAL, M.M.; SILVA, J.F.D. Biological exposure-related injuries in dental health-care workers. RGO. **Revista Gaúcha de Odontologia**, v.61, n.4, p. 581- 586, 2013.

VILELA, M.S.; BARRETO, R.A.S.S.; GEBRIM, C.F.L.; SILVA, L.C.S.; SUZUKI, K.; BARBOSA, M.A.; PRADO, M.A. Percepção do risco ocupacional entre trabalhadores da atenção primária à saúde. **Atas Ciaiq**, v.1, p. 455-458, 2015.

CAPÍTULO 03

MORBIDADE MATERNA NA GRAVIDEZ, PARTO E PUERPÉRIO EM ARAGUARI E MINAS GERAIS

Mariane Prudente Castro
Acadêmica de medicina pelo Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos - IMEPAC
E-mail: marianecastro@hotmail.com

Maria Luiza Jorge Amaral
Acadêmica de medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás - PUC GO
E-mail: mlja2011@hotmail.com

Mayara Duques Mascarenhas Alberti
Acadêmica de medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás - PUC GO
E-mail: mdmascarenhas123@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

A razão de mortalidade materna é um indicador sensível e relevante da atenção e qualidade da saúde da mulher, valores elevados de mortalidade materna associam-se a outros problemas, como morbidade materna, mortalidade perinatal e infantil elevadas (MAGALHÃES, TEIXEIRA;2010). Morbidade refere-se ao conjunto dos indivíduos que adquirem doenças num dado intervalo de tempo em uma determinada população. Baseado nisso, estudos são feitos constantemente para compreender os determinantes deste número, e avaliar a qualidade da atenção obstétrica, que influenciará os governantes e os profissionais de saúde que ainda são relapsos quanto ao bem estar da parturiente.

2. OBJETIVO

Analisar o perfil da morbidade materna durante a gestação, parto e puerpério na cidade de Araguari e Minas Gerais e a utilização do Data SUS para prevenção desta.

3. METODOLOGIA

Realizou-se a coleta de dados no DataSUS, dos casos de internações com morbidade na gravidez, parto e puerpério (capítulo XV do CID-10), entre janeiro e maio de 2017, na cidade de Araguari e no estado de MG. Além dos dados do censo feito pelo IBGE em 2010. Foram tabulados e analisados no Excel.

4. RESULTADOS

Em MG houve 87682 casos de morbidades relacionadas a gravidez, parto e puerpério no SUS, com predomínio nos municípios de Belo Horizonte, Juiz de Fora e Montes Claros. Araguari (611) ocupou o 29º lugar. Entretanto, ao considerar proporcionalmente a população de mulheres, os municípios passam a ser Taiobeiras, Brasília de Minas e Carangola, Araguari ocupa o 110º lugar.

As morbidades foram detalhadas em 11 desfechos, sendo os principais: parto único espontâneo, outras complicações da gravidez e do parto e assistências prestadas à mãe relacionadas à cavidade amniótica e possíveis problemas relativos ao parto, representando 83 % em MG e 86 % em Araguari.

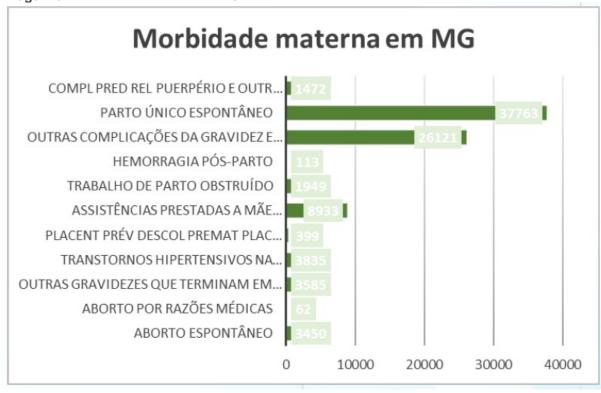



Imagem 01: Morbidade materna em MG.

Fonte: Ministério da Saúde -Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)
http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/nimg.def

A faixa etária mais atingida foi de 20-29, sendo também a maior parcela da população feminina no estado. Já os desfechos de maior gravidade clínica foram na faixa de 30-39 seguida de10-14, podendo ser essa faixa de maior risco. Em Araguari, outras complicações na gravidez e parto prevaleceram em relação a casos de parto único espontâneo. A maior faixa etária permaneceu de 20-29, porém a faixa de 10-14 representou mais casos do que 30-39.

Os dados relativos a Minas Gerais se mostram ao encontro daqueles coletados em um estudo realizado no Paraná por SILVA *et al*, que também determinou maior morbidade em mulheres acimade 35 anos.

Relativo à cor/raça, a maioria em MG se declarou parda, branca ou não informou. Em Araguari: parda, branca ou preta. Não se infere relação direta entre esta e as morbidades.

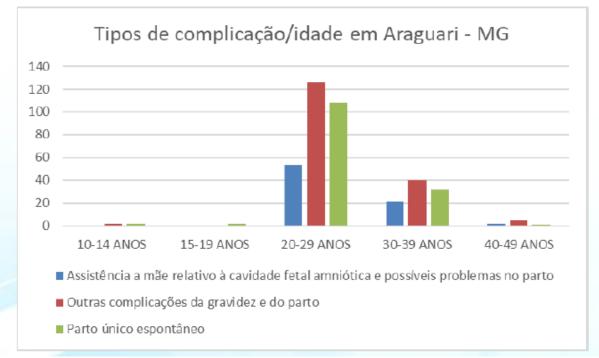



Imagem 02: Tipos de complicação/ idade em Araguari -MG.

Fonte: Ministério da Saúde -Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/nimg.def

Também fica evidente a importância da assistência prestada às mães durante todas a fazes da gravidez, parto e puerpério, dentre os quais o pré-natal com início precoce se destaca como uma maneira de detectar prematuramente diversas patologias, e assim, iniciar rapidamente o tratamento. Contudo, uma grande parcela das mulheres começa o pré-natal tardiamente, o que aumenta a possibilidade de complicações maternas e perinatais. (RIBEIRO, 2020).

5. CONCLUSÕES

Não são raros os eventos de morbidade materna em ambulatórios e hospitais do país. Para os serviços de saúde, o presente estudo apresenta o DataSUS como uma ferramenta para a identificação desses casos, tendo como objetivo a melhoria da qualidade da assistência e, por conseguinte, a redução da mortalidade materna e neonatal. Os resultados apresentados também indicam a necessidade de dispensar maior atenção às mulheres com idades a partir de 30 anos, justamente as que apresentaram maiores taxas de morbidade materna grave.

PALAVRAS-CHAVE: mortalidade materna, morbidade, saúde da mulher

REFERÊNCIAS

CARDOSO, Priscila Oliveira; ALBERTI, Luiz Ronaldo; PETROIANU, Andy. Morbidade neonatale maternas relacionada ao tipo de parto. Revista Ciência & Saúde Coletiva, v. 15, n. 2, 2010.

CECATTI, José Guilherme et al. Saúde da mulher: enfoque da evidência científica para a prevençãoda morbidade e mortalidade materna. Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil, 2005.

SILVA, Thaíse Castanho da et al . Morbidade materna grave identificada no Sistema de InformaçõesHospitalares do Sistema Único de Saúde, no estado do Paraná, 2010. Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília, v. 25, n. 3, p. 617-628, Sept. 2016. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222016000300617&lng=en&nrm=iso>. access on 22 July 2017. http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742016000300017.

MAGALHAES, Maria da Consolação; BUSTAMANTE-TEIXEIRA, Maria Teresa. Morbidade materna extremamente grave: uso do Sistema de Informação Hospitalar. Rev. Saúde Pública, São Paulo, v. 46, n. 3, p. 472-478, June 2012. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102012000300009&lng=en&nrm=iso>. access on 22 July 2017. Epub Apr 17, 2012. http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102012005000029

RIBEIRO, Kéury Nascimento et al. Caracterização do conhecimento das gestantes sobre as possíveis complicações relacionadas ao início do pré-natal tardio. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 8, p. 59458-59468, 2020.

CAPÍTULO 04

BRAZIL AND COVID-19: ONE COUNTRY, SEVERAL EPIDEMICS

Daniela Soares Leite
Pará State University - UEPA. Center for Biological and Health Sciences. Campus VIII. Department of Morphology and Physiological Sciences.
Endereço: Avenida Hiléia, S/Nº. Agrópolis doIncra. Bairro Amapá. Marabá-PA, Brazil. (CEP 68502-100). Orcid: 0000-0002-3412-1375
Email: danielaleite@uol.com.br

RESUMO: No Brasil, o primeiro caso da Covid-19 foi confirmado em 26 de fevereiro de 2020, no Estado deSão Paulo. O primeiro caso de indígena infectado foi registrado no dia 1º de abril, no estado do Amazonas. Em 19 de junho, o Brasil atingiu a marca de um milhão de caixas da Covid-19. Assim,o objetivo deste trabalho foi mostrar o perfil da pandemia no território brasileiro, bem como entrea população em geral e os povos originários, em um momento em que o Brasil ultrapassava a marca de um milhão de casos confirmados de Covid-19. Este é um estudo descritivo, retrospectivo, realizado com dados secundários disponíveis online relacionados a casos confirmados de Covid- 19 no país. As variáveis de interesse foram: incidência, mortalidade, testes, taxa efetiva de reprodução (Rt). De 25 de fevereiro a 07 de julho de 2020 (28ª semana epidemiológica), o Brasil registrou 1.672.998 casos confirmados de Covid-19, 66.828 mortes, 976.977 de casos recuperado As maiores taxas de mortalidade estão nos estados da Região Norte e as menores nos estados da Região Sul. Em relação aos grupos indígenas, 8.098 casos confirmados e 184 óbitos. A subnotificação prejudica as estimativas de indicadores de saúde, bem como a estimação de modelos matemáticos preditivos da taxa de transmissão do vírus. A vigilância epidemiológica, a testagem e o tratamento adequado são essenciais neste momento, assim como um olhar regionalizado para um país de dimensões continentais (com ações no cenário presente como no futuro), no que se refere às necessidades de leitos, insumos e profissionais e conscientização da população quanto à adesão às medidas de proteção preconizadas pela OMS.

PALAVRAS-CHAVE: Covid-19. Indicadores de saúde. Pessoas indígenas. Monitoramento epidemiológico. Antropologia da Saúde. Pandemia.

ABSTRACT: In Brazil, the first case of Covid-19 was confirmed on February 26, 2020, in the State of São Paulo. The first case of infected indigenous people was registered on April 1, in the state of Amazonas. On June 19, Brazil reached the mark of one million cases of Covid-19. Thus, the objective of this work was to show the profile of the pandemic in Brazilian territory, as well as among the general population and the original peoples, at a time when Brazil surpassed the mark of one million confirmed cases of Covid-19. This is a descriptive, retrospective study, conducted with secondary data available online related to confirmed cases of Covid-19 in the country. The variables of interest were: incidence, mortality, testing, effective reproduction rate (Rt). From February 25 to Jul 07, 2020 (28th epidemiological week), Brazil recorded 1.672.998 confirmed cases of Covid-19, 66.828 deaths, 976.977 of recovered cases. The highest mortality rates are in states in the North Region and the lowest in states in the South Region. Regarding indigenous groups, 8.098 confirmed cases and 184 deaths. Underreporting harms the estimates of health indicators, as well as the

estimation of mathematical models predictive of the virus transmission rate. Epidemiological surveillance, testing and adequate treatment are essential at this time, as well as a regionalized look at a country of continental dimensions (with actions in the present scenario as for the future), with regard to the needs of beds, supplies and professionals and awareness of the population regarding adherence to protective measures recommended by WHO.

KEYWORDS: Covid-19. Health Indicators. Indigenous Peoples. Epidemiological monitoring. Anthropology of Health. Pandemic.

1. INTRODUCTION

Coronaviruses are RNA viruses that cause respiratory disease of varying severity, ranging from the common cold to fatal pneumonia. They were initially described in poultry in the 1930s, in addition to respiratory diseases, gastrointestinal, liver and neurological diseases in animals [1]. So far, it is known that seven coronaviruses cause disease in humans, three of which cause respiratory infections very most serious in humans, sometimes fatal and were responsible for large outbreaks of fatal pneumonia in the 21st century, they are Sars-CoV-2, which is the new coronavirus, identified as the etiological agent of the disease by coronavirus 2019 (Covid-19) which started in Wuhan, China in late 2019 and spread to 210 countries [2,3]; Mers-CoV, which was identified in 2012 as the etiologic agent of the Middle East respiratory syndrome (mers) and Sars-CoV, which was identified in 2002 as the etiologic agent of the severe acute respiratory syndrome epidemic (sars) [4].

The World Health Organization (WHO) declared, on January 30, 2020, that the outbreak of the disease caused by the new coronavirus (Covid-19) was characterized as a Public Health Emergency of International Importance - the highest level of alertness Organization, as provided for in the International Health Regulations. E. on March 11, 2020, Covid-19 was characterizedby WHO as a pandemic. And until July 7, there were 11,500,302 cases of COVID-19 (172,512 new compared to the previous day) and 535,759 deaths (3,419 new compared to the previousday) [5]. And Brazil, on July 7, recorded 1,672 .998 cases (45,305 new compared to the previous day) and 66,828 accumulated deaths (1,254 new compared to the previous day) [6].

In Brazil, the first case of Covid-19 was confirmed on February 26, 2020. And on March 3, the country had 488 reported suspected cases, 2 confirmed and 240 discarded in the country, with no evidence of local transmission. The first two confirmed cases in the country were male, living in the city of São Paulo, SP, who had returned from a trip to Italy [7].

On March 20, 2020, community transmission of Covid-19 was recognized throughout the country[8]. The Ministry of Health was quick to respond to the confirmation of the first case of Covid-19 in the country; declares public health emergency of national importance (ESPIN) due to Human Infection with the new Coronavirus (2019-nCoV)[9], established a National Contingency Plan for Human Infection with the new Coronavirus in the event of an outbreak and defined thelevel of response and the corresponding command structure to be configured, at each

responselevel[10], launched a tool to answer questions, assist in diagnosis, inform about the assistance network and guide health professionals, via messaging application[11], guided the production ofsimple models masks, cloth, which act as barriers in the spread of the disease[12], among othermeasures deemed necessary, the most recent being guidelines for the Management of Patients withCovid-19[13]. The publication of the epidemiological bulletins on Covid-19 began in January 2020. However, the outlook is unclear and the estimates, of the number of cases and deaths by Covid-19, are not valid and reliable, due to underreporting, as well as the implementation of the suppression measures were not effective due to the contradictory recommendations of the authorities in each level of government at the beginning, in country[14]. Thus, the Covid-19 epidemicis in full swing in the country, being present in all states of the Federation.

It also affected indigenous populations, quilombolas and traditional communities. The firstcase of infected indigenous people was registered on April 1, in the state of Amazonas[15]. The Special Secretariat for Indigenous Health (SESAI), which is responsible for coordinating and executing the National Policy on Health Care for Indigenous Peoples and the entire management process of the Indigenous Health Care Subsystem (SasiSUS) in the Unified Health System (SUS)made information and brochures available in April and June on Covid-19 and indigenous health[16].On May 21, the Senate approved the Bill 1142/2020, which determines emergency actions to combat the advance of Covid-19 among indigenous, quilombolas and traditional communities. The project is awaiting presidential sanction[17].

Brazil is a country of continental dimensions, and so, it presents distinct moments of the epidemic in its territory, very clear at that moment when the country surpassed the mark of one million confirmed cases, on June 19[6]. The lack of a protocol unified action against Covid-19 generated this current scenario of several epidemics in the country and different among the groupsthat live here.

Thus, the objective of this work was to show the profile of the pandemic in Brazilian territory, as well as among the general population and the original peoples, at a time when Brazilsurpassed the mark of one million confirmed cases of Covid-19.

2. METHODOLOGY

Descriptive, retrospective study conducted with secondary data available online related toconfirmed cases of Covid-19 in the country. The variables of interest were:

incidence, mortality, testing, effective reproduction rate (Rt) for the general population (Rt is a mathematical measure, representing how many people, on average, an infected individual transmits the disease and are calculated from case and death data released daily). The CSV extension file, made available online, by the Ministry of Health[6] was used, which contains a series of accumulated data from February 25 to July 7, 2020. From this spreadsheet, the incidence (for 100,000 inhabitants - 100,000 inhabitants) and mortality (for 100,000 inhabitants) were calculated for Brazil and for each state of the federation (26 states and one Federal District), using resident population estimated for 2019[18] Data for the effective reproduction rate (Rt) were obtained from a model for forecasting the number of cases and deaths of Covid-19 in Brazil built by researchers at PUC Rio[19].

For the indigenous population, which, according to the Special Secretariat for Indigenous Health (SESAI), is made up of 762,127 indigenous people, 416 ethnic groups and 6,238 villages, updated data on the situation of the coronavirus were obtained in indigenous people served by the Health Care Subsystem. Indigenous (SasiSUS). And the information is obtained from each of the thirty-four Special Indigenous Sanitary Districts (DSEI) that are divided by territorial criteria, based on the geographic occupation of the indigenous communities and thus do not obey the limitsof the states. Its service structure has basic indigenous health units, base poles and Indigenous Health Support Houses (CASAI). And, after validated by the Department of Attention to Indigenous Health (DASI), these data are made available online by (SESAI)[20]. The data were organized in tables in ®Excel 2013 and in maps built in Tabwin4.15 of Data SUS.

As secondary data available online were used, the research was not submitted to an Ethics Committee on Human Research.

3. RESULTS

From February 25 to July 7, 2020 (28th epidemiological week), according to the Ministryof Health, Brazil recorded an accumulation of 1.672.998 confirmed cases of Covid-19, 66.828 deaths, 976.977 recovered cases. An incidence rate of 796.1 / 100.000 inhab. (1.672.998/210.147.125), with a mortality rate of 31.8 / 100.000 inhab. (66.828 /210.147.125) and lethality of 4 % (66.828 / 1.672.998) (Table 1). In those months, since the confirmation of the first case, thedynamics of the epidemic have changed in the country. Currently, it is present throughout the national territory

(capitals and interiors), as well as presenting varying incidence and mortality rates (Figures 1A and 1B, Table 1), when looking at all states and the Federal District.

The epidemic whose first case was confirmed in the Southeast Region6, is now more prevalent in the North Region, where all states, with the exception of Tocantins, have an incidence above 1000 / 100.000 inhabitants. And in the Northeast Region, where Maranhão and Ceará haveincidences above 1000 / 100.000 inhab. In contrast, the South, Central-West (Mato Grosso do Sul, Goiás) and Southeast (Minas Gerais) regions have the lowest incidence rates, up to 493 / 100.000 inhab. (Figure 1A, Table 1).

The highest mortality rates are in states in the North Region (Amazonas, Roraima, Acre, Amapá and Pará), in the Northeast Region (Ceará and Pernambuco) and in the Southeast Region (Espírito Santo and Rio de Janeiro). And the smallest in the states of the South Region, Midwest Region (Mato Grosso do Sul and Goiás) and Southeast (Minas Gerais) (Figure 1B, Table 1).

Regarding the transmission rate (Rt), the average forecast for Brazil at the time of closingthe data for this work was 1.18, with Amapá presenting the lowest rate (0.77), followed by Pará, Ceará, Pernambuco and Alagoas (up to 1) and Paraná and Roraima (1.62 and 1.64 respectively) with the highest rates. The other states have a transmission rate between 1 and 1.5. The most current estimates[19] of Rt, were calculated by state taking into account the projections made by the most current forecast model (Figure 2, Table 2).

In the analyzed period, 3.889.883 tests were carried out in the country, with an average of 1,851 tests per 100.000 inhabitants. The Federal District, led testing per 100.00 inhab., With 267. 307 tests performed (8.865 / 100.000 inhab.), While Mato Grosso was the state that performed less tests per 100.00 inhab, 25.095 (720.1 / 100.000 inhab.) (Table 2).

With regard to indigenous groups, until the data collection closure period (July 7), there were 8.098 confirmed cases and 184 deaths, recorded by the DSEI, with an overall incidencerate of 1.062,5 / 100.000 inhabitants. (8.098 / 762.127), with a general mortality of 24.1 / 100.000 inhab. 184 / 762.127) and overall lethality of 2.27 % (184 / 8.098) (Table 3). When observing the geographic location of the DSEIs, it is observed that 66.3 % of confirmed cases (5.365 / 8.098) and 63.5 % of deaths (117/184) occurred in indigenous territories in the Amazon (North Region) (Table 3).

The DSEI Rio Tapajós currently has the highest incidence rates (5.693/ 100.000

inhab.) and mortality (75.3 / 100.000 inhab.), Higher than the rates observed for Brazil. The data, by the current geographical distribution, indicate a rapid advance of infections among the indigenous people (Table 3).

4. DISCUSSION

After four months of the Covid-19 epidemic, Brazil has passed the milestone of 1.000.000confirmed cases, joining the United States as the only other country in the world with six-digit cases. The WHO Report on Covid-19 of 28 June records worldwide 9.84 million cases (189.077 new cases) and 495,760 deaths (4.612 new cases). This is the highest daily incidence reported to date. As of June 30, there are more than 10.000.000 cases worldwide. The pandemic continuesto accelerate[21].

WHO[22] emphasizes that if effective treatments or vaccine availability do not arise, the Region of the Americas may experience constant outbreaks of Covid-19, interspersed with periods of limited transmission, over the next two years.

In Brazil, the evolution of the epidemic occurred differently across the country since its initial identification in the Southeast Region, and currently the North Region is the region with the highest incidence (1612.6 / 100.000 inhab.) And mortality (54.9 / 100.000 hab.) by Covid- 19, an indication that the epidemic should be looked at in a regionalized way.

The average of tests in Brazil was 1851 / 100.000 inhab., A number well below the recommended by the WHO, of about 10 to 30 tests per case confirmed as being a quantity of adequate tests, to have a number closer to the actual number of cases in the population [23]. The actual total number of deaths from Covid-19 is likely to be greater than the number of confirmed deaths due to limited testing and problems in attributing the cause of death. See Minas Gerais, which was one of the states with the lowest number of tests in the period (the average increased in July), as well as one of the states with the lowest mortality rate, 6.0 / 100 .000 inhabitants, however, registered an increase of 648 % in deaths from severe acute respiratory syndrome in 2020, when compared with retrospective data from the death records, from 2017 to 2019[24]. This deficiency of tests causes managers to use mortality data and availability of ICU beds to decide on relaxation of measures, which does not match the reality of real cases of Covid-19 in the population. Thus, testing is of paramount importance to detect the infected, isolate them and contain the pandemic's progress in the country.

The worldwide lethality rate for Covid-19 was estimated at around 0.5 to 4%.

Lethality inthe country so far is around 4%, higher than that predicted at the beginning of the pandemic, by WHO (3.4%)[25].

Regarding the transmission rate (Rt)[19] proposed for the country, with an average of 1.18 for the consultation period, which indicates that the epidemic is not controlled, because for a disease to be contained, it is important to make R be <1 for at least a few weeks, that is, the disease will no longer be spreading among people. All federative units (with the exception of Amapá, Pará, Ceará, Pernambuco and Alagoas) have a transmissibility rate> 1, which can lead to an increase inincidence and mortality if preventive measures are not maintained and / or taken. And quarantineis an important measure in reaching this goal of reducing virus transmission, as it reduces the possibility of virus circulation. And, when having a disease with this lethality rate and with a certain speed of transmission, the number of cases tends to increase considerably without adequatemeasures to control the spread of this disease. When analyzing 29 modeling studies[26] (simulationto predict how events may occur over time), which measured the efficiency of quarantine, it was concluded that quarantine is important to reduce the number of infected and the number of deaths,as well as as, it is even more efficient when associated with other propagation control measures, such as social distance and has a much lower cost when started early.

However, a few months after the application of the quarantine, social detachment, in the country, and in some places, the *lockdown*, the Ministry of Health published guidelines for safe resumption of activities, on June 19[27]. And, from that, on at least, 17 states have enacted plansto resume activities, making the measures previously taken more flexible (quarantine, social distance, *lockdown*)[28]. If, on the one hand, states are concerned with the economic situation, on the other hand, growth can be seen. number of Covid-19 cases, as the epidemic is not yet controlled in the country. The data for the next epidemiological weeks will show the result of this resumption.

Notifications of confirmed cases in Brazil represented only 9.2% of the actual numbers. And with variations between states, with the difference between the highest rate (31.7 % in Roraima) and the lowest (3.4 % in Paraíba), thus suggesting that the states use different policies for conducting tests and notification[29]. Underreporting harms estimates of health indicators, as well as estimating mathematical models for the rate of virus transmission.

This lack of control in relation to the spread of the epidemic has affected indigenous peoples. In which, 66.3 % of confirmed cases and 63.5 % of deaths

occurred in indigenous territories in the Northern Region (the current 'epicenter' of the epidemic in the country). And the health-disease process of indigenous peoples, presents multiple perspectives, due to the socio-cultural particularities of each ethnic group (particularities that must be respected in the course of the pandemic), as well as it is related to processes of social, economic, environmental, demographic changes and national society[30].

Underreporting is also reported for indigenous peoples. Parallel to the bulletins publishedby SESAI, the Articulation of Indigenous Peoples of Brazil (APIB) (which is a body of agglutination and national reference of the indigenous movement in Brazil)[31], surveys the situationof Covid-19 in indigenous peoples. The numbers obtained by APIB are higher than those recordedby SESAI. For example, for the study period (data updated until July 7, 2020), APIB recorded 12.048 confirmed cases and 446 accumulated deaths, while SESAI registered 8.098 confirmed cases and 184 accumulated deaths. This discrepancy is due to the fact that SESAI records only the data on homologated indigenous lands. The compilation of data from APIB has been done by theNational Committee for Indigenous Life and Memory and by APIB[31]-based indigenousorganizations. On June 29, APIB launched a Plan to Confront Covid-19 ‘Indigenous Emergency, whose objective is to raise funds to promote direct cooperation actions to confront Covid-19. Brazil is a country of continental dimensions, socioeconomic and cultural differences, and thesevulnerabilities must be looked at in the fight against the pandemic. The passage of time, due to the delay in initiating measures to contain the spread of the virus, allowed the most diverse panoramasfor the epidemic in Brazilian territory, including the arrival of the virus to traditional populations.Epidemiological surveillance, rapid diagnosis and adequate treatment are essential at this time, aswell as health authorities have to have a regionalized look (implement actions for both the presentand the future scenario), regarding the needs of beds, supplies and professionals. And, as important as these measures, is the population's awareness of the epidemic and adherence to the maintenance of the protection measures recommended by WHO[5], as well as adequate support for traditionalpopulations (indigenous, quilombolas).

REFERÊNCIAS

1. Silva, LJ. A Globalização da doença. Rev. Saúde Pública. 2003; 37(3): 273-274.

2. Ali I, Alharbi OML. Covid-19: Disease, management, treatment, and social impact. Sci Total Environ. 2020; 728:138861.

3. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020;382(8):727-733.

4. Chen J. Pathogenicity and transmissibility of 2019-nCoV - A quick overview and comparison with other emerging viruses. Microbes Infect. 2020; 22(2): 69-71.

5. Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), Organização Mundial da Saúde (OMS). Folha informativa – Covid-19 (doença causada pelo novo coronavírus). Brasília: OPAS, 2020. [citado 2020 jun 20]. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6101:Covid19&Itemid=875

6. Ministério da Saúde (BR). Painel coronavírus. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 [citado 2020 jul 07]. Disponível em: https://Covid.saude.gov.br/

7. Croda JHR, Garcia LP. Resposta imediata da Vigilância em Saúde à epidemia da Covid-19. Epidemiol Serv Saúde. 2020;29(1):e2020002.

8. Ministério da Saúde (BR). Ministério da Saúde declara transmissão comunitária nacional. Brasília: Ministério da Saúde, 2020 [citado 2020 jun 7]. Disponível em: https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/46568-ministerio-da-saude-declara-transmissao-comunitaria-nacional [Links]

9. Ministério da Saúde (BR). Portaria MS/GM nº 188, de 3 de fevereiro de 2020. Declara Emergência em Saúde Pública de importância Nacional (ESPIN) em decorrência da Infecção Humana pelo novo Coronavírus (2019-nCoV). Diário Oficial da União, Seção Extra:1. Brasília (DF), 2020 [citado 2020 jun 7]. Disponível em: http://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n- 188-de-3-de-fevereiro-de-2020-241408388

10. Ministério da Saúde (BR). Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública COE- Covid-19. Plano de contingência nacional para infecção humana pelo novo coronavírus Covid-19. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 24 p [citado 2020 jun 7]. Disponível em: https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/13/plano-contingencia- coronavirus-Covid19.pdf

11. Ministério da Saúde (BR). Ministério da Saúde lança canal para atender população no WhatsApp. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 [citado 2020 jun7]. Disponível em: https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/46607-ministerio-da-saude-lanca-canal-para-atender-populacao-no-whatsapp

12. Ministério da Saúde (BR). Máscaras caseiras podem ajudar na prevenção contra o coronavírus. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 [citado 2020 jun 7]. Disponível em: https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/46645-mascaras-caseiras-podem-ajudar-na-prevencao-contra-o-coronavirus

13. Ministério da Saúde (BR). Orientações para o Manejo de Pacientes com Covid-19. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 [citado 2020 jun 10]. Disponível em: https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/47068-ministerio-da-saude-lanca-

orientacoes-para-padronizacao-do-atendimento-a-Covid-19

14. Werneck GL, Carvalho MS. A pandemia de Covid-19 no Brasil: crônica de uma crise sanitária anunciada. Cad. Saúde Pública. 2020; 36(5): e00068820.

15. Agência Brasil (EBC). Agente de saúde é a primeira indígena a ter coronavírus confirmado. [citado 2020 jun 10]. Disponível em: https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2020- 04/agente-de-saude-e-primeira-indigena-ter-coronavirus-confirmado

16. Ministério da Saúde (BR). SESAI. Informativos. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 [citado 2020 jun 10]. Disponível em: https://saudeindigena.saude.gov.br/

17. Câmara dos Deputados (BR). PL 1142/2020. Brasília: Congresso nacional, 2020 [citado 2020 jun 10]. Disponível em: https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/fichadetramitacao?idProposicao=2242218

18. Ministério da Saúde (BR). DataSUS. População residente. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 [citado 2020 jun 10]. Disponível em: https://datasus.saude.gov.br/populacao-residente/

19. Covid-19 analytics. Número Efetivo de Reprodução 06 de julho de 2020. Atualizado em: 07/07/2020. PUC Rio/FGV, 2020 [citado 2020 jul 07]. Disponível em: https://Covid19analytics.com.br/reproducoes/numero-efetivo-de-reproducao-07-de-julho-de-2020/

20. Ministério da Saúde (BR). Secretaria Especial de Saúde Indígena – SESAI. Boletim Epidemiológico da SESAI. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 [citado 2020 jul 07]. Disponível em: https://saudeindigena.saude.gov.br/

21. Johns Hopkins (USA). Center for Health Security. Covid-19 Situation Reports. [citado 2020 jun 29]. Disponível em: https://myemail.constantcontact.com/Covid-19-Updates---June-29.html?soid=1107826135286&aid=N061qH5phao

22. Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), Organização Mundial da Saúde (OMS). Países devem se preparar para enfrentar surtos recorrentes de Covid-19 pelos próximos 2 anos. Brasília: OPAS, 2020. [citado 2020 jun 29]. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6206:paises-devem-se-preparar-para-enfrentar-surtos-recorrentes-de-Covid-19-pelos-proximos-2-anos&Itemid=812

23. Our World in data. Statistics and Research. Coronavirus (Covid-19) Testing. Tests per confirmed case. [citado 2020 jun 29]. Disponível em: https://ourworldindata.org/coronavirus-testing#tests-per-confirmed-case

24. Universidade Federal de Uberlândia (UFU). Hospital das clínicas. Minas registra aumento de 648 % nas mortes por síndrome respiratória aguda grave em 2020 [citado 2020 jun 29]. Disponível em: http://www.hc.ufu.br/noticia/minas-registra-aumento-648-mortes-sindrome-respiratoria- aguda-grave-2020

25. World Health Organization (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on Covid-19 - 3 March 2020. World Health Organization; 2020 [citado 2020 jun 29]. Disponível em: https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening- remarks-at-the-media-briefing-on-Covid-19 3-march-2020

26. Nussbaumer-Streit B, Mayr V, Dobrescu AIulia, Chapman A, Persad E, Klerings I, Wagner G, Siebert U, Christof C, Zachariah C, Gartlehner G. Quarantine alone or in

combination with other public health measures to control Covid-19: a rapid review. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 4. Art. No.: CD013574.

27. Ministério da Saúde (BR). Ministério da Saúde pública orientações para retomada segura das atividades. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 [citado 2020 jun 29]. Disponível em: https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/47077-ministerio-da-saude-publica-orientacoes-para-retomada-segura-das-atividades

28. Agência Brasil (EBC). Covid-19: ministério divulga orientações para retomada de atividades [citado 2020 jun 29]. Disponível em: https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2020- 06/Covid-19-ministerio-divulga-orientacoes-para-retomada-de-atividades

29. Prado MF, Antunes BBP, Bastos LSL, Peres IT, Silva AAB, Dantas LF et al. Análise da subnotificação de Covid-19 no Brasil. Rev. bras. ter. intensiva. 2020. In press. Epub June 24.

30. Coimbra JR. CEA, Santos RV, Cardoso AM. Processo saúde–doença. In: Barros DC, Silva DO, Gugelmin SÂ orgs. Vigilância alimentar e nutricional para a saúde Indígena. Vol. 1. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2007;47-74. ISBN: 978-85-7541-587-0.

31. Articulação dos Povos Indígenas do Brasil (APIB). Panorama geral da Covid-19 [citado 2020 jun 25]. Disponível em: http://emergenciaindigena.apib.info/dados_Covid19/

Figure 1 - In A, estimate of the incidence rate for the period from 25 February to 7 July 2020; in B, estimate of the mortality rate for the period from February 25 to July 7, 2020. In both, the diameters of the circles are proportional to the numbers in each state and in the Federal District.

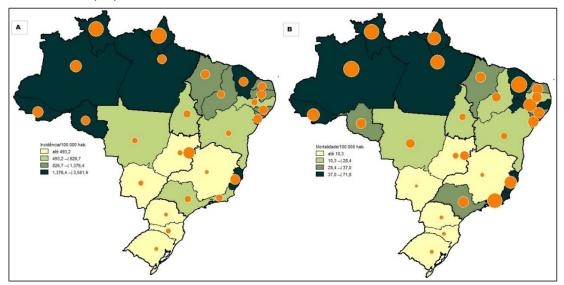
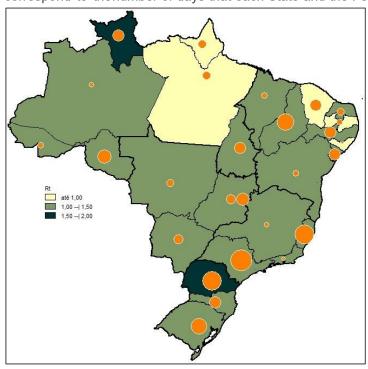



Table 1 - Epidemiological data from Brazil, up to the 28th epidemiological week.

Federative Units and Federal District *	Total accumulated cases	Deaths	Incidence / 100.000inhab.	Mortality / 100.000 inhab.
Rondônia	24564	577	1382,1	32,4
Acre	14941	399	1694,1	45,2
Amazonas	79167	2952	1910,1	71,2
Roraima	19088	376	3151,0	62,0
Pará	118744	5169	1380,2	60,0
Amapá	30294	455	3581,9	53,7
Tocantins	13004	228	826,7	14,4
Maranhão	92088	2286	1301,5	32,3
Piauí	27514	834	840,5	25,4
Ceará	126142	6563	1381,3	71,8
Rio Grande do Norte	35820	1291	1021,4	36,8
Paraíba	54802	1145	1363,8	28,4
Pernambuco	66151	5234	692,1	54,7
Alagoas	41524	1192	1244,2	35,7
Sergipe	31640	851	1376,4	37,0
Bahia	91954	2216	618,2	14,8
Minas Gerais	60897	1282	287,6	6,0
Espírito Santo	56703	1880	1410,9	46,7
Rio de Janeiro	124086	10881	718,7	63,0
São Paulo	332708	16475	724,5	35,8
Paraná	34308	851	300,0	7,4
Santa Catarina	35342	420	493,2	5,8
Rio Grande do Sul	33800	793	297,0	6,9
Mato Grosso do Sul	10687	128	384,5	4,6
Mato Grosso	22406	857	643,0	24,5
Goiás	31930	726	454,9	10,3
Distrito Federal	62694	767	2079,2	25,4
Brasil	1672998	66828	796,1	31,8

Source: Ministry of Health [6] * Changes may occur, for the period, due to corrections in the bulletins, such as lateresults and identification of the person's place of residence.

Figure 2 - Estimated transmission rate (R), on the last day of the analysis period. The circles correspond to thenumber of days that each State and the Federal District are in the same Rt range

Tabe 2: Number of tests performed in the country, in the analyzed period and transmission rate (R) on the last day of the analysis.

Federative Units and Federal District *	Tests *	Tests / 100.000 inhabitants .**	Rt**	Days in this range **
Rondônia	84745	4768.3	1,03	26
Acre	34332	3026,9	1,07	6
Amazonas	174415	4208.2	1,04	4
Roraima	22474	3710.0	1,64	19
Pará	125097	1454.1	0,93	11
Amapá	52726	6234	0,77	11
Tocantins	22854	1453.0	1,31	19
Maranhão	184443	2606.9	1,03	6
Piauí	119901	3663.0	1,35	43
Ceará	306145	3352.4	0,98	20
Rio Grande do Norte	89065	2539.7	1,24	7
Paraíba	156612	3897.6	0,98	6
Pernambuco	129972	1359.9	1,19	21
Alagoas	86736	2598.9	1	1
Sergipe	55826	2428.5	1,05	19
Bahia	268503	1805.2	1,34	5
Minas Gerais	242456	1145.3	1,39	4
Espírito Santo	118678	2953.1	1,16	53
Rio de Janeiro	150441	871.3	1,05	3
São Paulo	602384	1311.8	1,11	64
Paraná	126816	1109.1	1,62	54
Santa Catarina	143943	2009.0	1,5	18
Rio Grande do Sul	182819	1606.8	1,32	38
Mato Grosso do Sul	54909	1975.8	1,26	13
Mato Grosso	25095	720.1	1,4	7
Goiás	61189	871.8	1,08	13
Distrito Federal	267307	8865.1	1.25	24
Brasil	3889883	1851.0	1,18	-

Table 3 - Epidemiological data of Special Indigenous Health Districts (DSEIs).

DSEI	Federative Units	Population	Incidence per 100.000 inhab.	Mortality per 100.000 inhab.	Confirmed	Deaths
Alagoas eSergipe	AL	12479	697,1	16	87	2
***Altamira**	PA	4323	3423,5	-	148	0
***Alto RioJuruá**	AC	18208	1142,3	22	208	4
***Alto RioNegro**	AM	28858	1323,7	3,17	382	11
***Alto RioPurus**	AC	12597	1475,5	31,7	186	4
***Alto RioSolimões**	AM	70823	1145,1	36,7	811	26
***Amapá E Norte Do Pará**	AP	12964	3818,2	7,7	495	1
Araguaia	MT	6290	63,5	-	4	0
Bahia	BA	32449	178,4	3	58	1
Ceará	CE	35757	939,6	11,2	336	4
Cuiabá	MT	8667	1107,6	69,2	96	6
***Guamá-Tocantins**	PA	17198	3709.7	93	638	16
Interior Sul	SC	38945	739,5	15,4	288	6
Kaiapó Do Mato Grosso	MT	4939	101,2	-	5	0
***Kaiapó DoPará**	PA	6152	7719,6	113,7	468	7
***Leste DeRoraima**	RR	51797	737,5	21,2	382	11
Litoral Sul	PR	24699	498	4	123	1
***Manaus**	AM	29506	881,1	33,8	260	10
Maranhão	MA	37167	2335,4	37,6	868	14
Mato GrossoDo Sul	MS	80841	220,1	2,4	178	2

***Médio RioPurus**	AM	10721	242,5	9,3	26	1
***Médio Rio Solimões EAfluentes**	AM	20264	834	34,5	169	7
Minas Geraise Espírito Santo	MG	16787	238,2	-	40	0
***Parintins**	AM	17130	379,5	17,5	65	3
Pernambuco	PE	39543	346,4	7,5	137	3
***Porto Velho**	RO	13407	484,8	15	65	2
Potiguara	PB	15374	930,1	-	143	0
***Rio Tapajós**	PA	13279	5693,2	75,3	756	10
Tocantins	TO	12531	662,4	-	83	0
***Vale DoJavari**	AM	6281	1958,3	-	123	0
***Vilhena**	RO	5933	202,3	-	12	0
Xavante	MT	21433	853,8	98	183	21
Xingu	MT	8000	700	25	56	2
***Yanomami**	RR	26785	638,4	15	171	4
Total	-	762127	625,7	16,8	8098	184

* Located in the North Region (Amazon) Source: SESAI [20]

CAPÍTULO 05

AUMENTO DE COROA CLÍNICA ESTÉTICA SUPERIOR

Karina Sarno Paes Alves Dias
Mestre em Periodontia
Professora de Odontologia da Faculdade Independente do Nordeste (Fainor)
Endereço: Rua Amélia Moraes, Quadra C, n 03, Candeias, Vitória da Conquista/Ba.
CEP- 45.028-678
E-mail: karinasarnopad@gmail.com

Isadora Coelho Macedo Silva
Cirurgiã-dentista graduada pela Faculdade Independente do Nordeste (Fainor)
Endereço: Rua L, Quadra 22, n 20, Felícia, Vitória da Conquista/Ba. CEP45.055-400
E-mail: isacoelho09@gmail.com

Cristiano Ramos Rocha
Cirurgião-dentista graduado pela Faculdade Independente do Nordeste (Fainor).
Endereço: Avenida Leblon, Quadra 20, n 02, Zabelê, Vitória da Conquista/Ba.
CEP-45.077-620
E-mail: cristianorrs@hotmail.com

Hiago Evangelista Freitas (In memorium)

RESUMO: Introdução: Em situações onde exista exposição de gengiva e coroas clínicas curtas, há indicação para execução do aumento de coroa clínica. Objetivo: Relatar um caso de aumento de coroa clínica da região de pré-maxila. Método: Paciente do sexo feminino, faioderma, sem alterações de saúde sistêmicas ou local, compareceu à clínica escola da Faculdade Independente do Nordeste (FAINOR) relatando insatisfação quanto a estética do sorriso. Após exame clínico e radiográfico diagnosticou-se sorriso gengival causado por erupção passiva alterada. Foi realizada, então, a cirurgia para aumento das coroas clínicas dos elementos 15 ao 25 através da técnica de gengivectomia associada à osteotomia. Resultados: Após o tratamento cirúrgico, foi notada a mudança da dimensão dos dentes anteriores e otimização dos resultados estéticos entre dentes e gengiva, proporcionando uma estética satisfatória do sorriso e preservando o espaço biológico. Conclusão: O aumento de coroa clínica com osteotomia, mostrou resultados estéticos e funcionais favoráveis com ótima adaptação marginal e contornos adequados.

PALAVRAS-CHAVE: Gengivectomia, Estética, Osteotomia.

ABSTRACT: Introduction: In situations where there is exposure of gums and short clinical crowns, there is indication for clinical crown augmentation. Objective: To report a case of clinical crown augmentation in the pre-maxilla region. Method: Female patient, faioderma, with no systemic or local health changes, attended the school clinic of the Faculdade Independente do Nordeste (FAINOR) reporting dissatisfaction regarding smile aesthetics. After clinical and radiographic examination, a gingival smile caused by an altered passive eruption was diagnosed. The surgery was then performed to increase the clinical crowns of elements 15 to 25 through the gingivectomy

technique associated with osteotomy. Results: After the surgical treatment, a change in the size ofthe anterior teeth and optimization of the aesthetic results between teeth and gums were noted, providing a satisfactory smile aesthetics and preserving the biological space. Conclusion: The clinical crown augmentation with osteotomy showed favorable aesthetic and functional results with optimal marginal adaptation and adequate contours.

KEYWORDS: Gingivectomy, Aesthetics, Osteotomy.

1. INTRODUÇÃO

Dentre as cirurgias plásticas periodontais o aumento de coroa clínica tem sido um procedimento cada vez mais utilizado para melhorar a condição estética, especialmente na regiãoântero-superior em pacientes portadores de sorriso gengival. Os pacientes que apresentam esta condição, frequentemente, procuram o cirurgião-dentista, a fim de reduzir o desconforto estético (ELERATI; ASSIS; REIS, 2011).

Os principais fatores relacionados ao sorriso gengival são: crescimento vertical em excesso, extrusão dento-alveolar, lábio superior curto, hiperatividade do lábio superior, erupção passiva alterada e combinação de vários fatores (TREVISANI; MEUSEL, 2014).

Os casos de crescimento gengival frequentemente precisam ser tratados com intervenção cirúrgica. A gengivectomia é o procedimento mais comumente realizado para o tratamento de aumento gengival (NEWMAN *et al*., 2015), onde realiza-se apenas a remoção de uma faixa gengival, não necessitando do retalho mucoperiosteal devido ao não comprometimento do espaço biológico (DUARTE; PEREIRA; CASTRO, 2009). No entanto, nas situações de erupção passiva alterada, em que há uma quantidade excessiva de gengiva, medida a partir da margem gengival livre até à junção mucogengival (GARBER, SALAMA, 1996) e, com localização da crista alveolar entre 1,5 a 2 mm distante da junção cemento-esmalte (JCE) é necessário realizarosteotomia/osteoplastia associada à gengivectomia (BATISTA *et al*., 2012).

Os procedimentos de osteotomia/osteoplastia dependem da elevação do retalho para a exposição da crista óssea. Isso é válido para casos com periodonto espesso, visto que, a osteoplastia (remoção óssea em espessura) se faz necessária para otimizar a arquitetura óssea e melhorar a adaptação do tecido mole na região cervical (BORGHETTI *et al*., 2002; LOURENÇO AHT, LOURENÇO JR, VITRAL, 2014).

Este trabalho apresenta um relato de caso clínico de correção do sorriso gengival, causado por erupção passiva alterada, por meio da cirurgia plástica periodontal, associando as técnicas degengivectomia e osteotomia.

2. RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, faioderma, sem alterações de saúde sistêmicas ou local, compareceu à clínica escola da Faculdade Independente do Nordeste (FAINOR) relatando insatisfação quanto a estética do sorriso. No exame intraoral foi observado

coroas dos dentes anteriores superiores muito curtas e excesso de exposição de gengiva, sendo diagnosticado sorriso gengival causado por erupção passiva incompleta (Figura 1). Assim, foi determinado aumento decoroa clínica nos dentes anteriores superiores, do 15 ao 25, através de gengivectomia com bisel interno e osteotomia para restruturação do espaço biológico.

No procedimento cirúrgico foi realizada a assepsia extra oral com Iodopovidona 10 % (RIODEINE®, Rioquímca S/A Ltda., São Paulo, Brasil) e bochecho com Digluconato de clorexidina 0,12 % (PERIOGARD®, São Paulo, Brasil). O procedimento foi iniciado com anestesia por bloqueio dos nervos alveolares superior anterior e médio e, em seguida infiltrativa nas papilas gengivais circundantes a área a ser trabalhada com soluç ão anestésica Lidocaína 2 % com epinefrina 1:100.000 (ALPHACAINE®, Nova DFL Ltda., Rio de Janeiro, Brasil), sendo quea agulha utilizada foi a curta de 23mm de comprimento (AGULHA GENGIVAL©, Pro Care Ltda., São Paulo, Brasil). Através da sondagem periodontal foram observadas as profundidades dos sulcos e transferidas para a vestibular de cada dente, demarcando os pontos sangrantes e com o dorso da lâmina de bisturi foi marcado o contorno para o guia cirúrgico. As incisões iniciais foram realizadas com uma lâmina de bisturi 15C (LAMEDID©, Bunzl Saúde Ltda., São Paulo, Brasil) em bisel interno, iniciando do elemento 11 para o 15 e do 21 ao 25. Em seguida, foram feitas as incisões intra-sulculares e removido o colar gengival com cureta de Gracey 5-6 (GOLGRAN MILLENIUM®, Golgran Instrumentos Odontológicos Ltda., São Paulo, Brasil) (Figura 2). O descolamento dos tecidos adjacentes para reposicionamento da gengiva foi realizado com o descolador de periósteo Molt 2-4 (GOLGRAN MILLENIUM®, Golgran Instrumentos Odontológicos Ltda., Paulo, Brasil) (Figura 3) e feita osteotomia utilizando broca esférica 1012 (KG SORENSEN® Medical Burs Ind. e Com. de Pontas e Brocas Cirúrgicas Ltda., São Paulo, Brasil) em alta rotação, a fim de devolver o espaço biológico periodontal, sempre com abundante irrigação com soro fisiológico (SORIMAX FARMAX®, Farmax Ltda., Minas Gerais,Brasil). Em seguida, o retalho foi reposicionado e feitas as suturas das papilas com pontos simples e fio de nylon 4.0 (Figura 4). Ao fim da cirurgia foram dadas as devidas instruções de higiene oral, cuidados pós-operatórios e prescrição de Amoxicilina

500mg de 8/8h por 7 dias e Paracetamol 750mg de 6/6horas por 3 dias. A paciente foi orientada a retornar após uma semana para remoç ão dos pontos, não relatou complicações no pós-operatório e foi acompanhada 1 vez por semana durante 30 dias.

Figura 1 – Aspecto clínico inicial.

Fonte: Os Autores.

Figura 2 – Ressecção gengival do primeiro hemiarco.

Fonte: Os Autores.

Figura 3 - Descolamento mucoperiostal para osteotomia.

Fonte: Os Autores.

Figura 4 – Reposicionamento tecidual e sutura final.

Fonte: Os Autores.

3. DISCUSSÃO

A estética periodontal ou estética vermelha tem sido muito discutida e valorizada em busca da harmonia do sorriso. A exposição excessiva da gengiva durante o sorriso, também denominadade sorriso gengival é diagnosticada nos casos em que durante o sorriso natural houver exposição gengival maior que 3 mm da margem gengival à borda inferior do lábio superior (BORGHETTI *et al*., 2002; SHAHABE, *et al*., 2012). No entanto, segundo Chujfi e Pereira (2007) este valor é apenas uma referência, porque como o sorriso gengival não é uma condição de doença, exceto nos casos de

crescimento gengival, seu tratamento dependerá mais da insatisfação do paciente com a sua própria aparência, do que com a quantidade em milímetros de gengiva exposta.

O tratamento do sorriso gengival tem sido executado com sucesso pela cirurgia plástica periodontal (MESQUITA de CARVALHO; Da SILVA; JOLY, 2010). Porém, a correta indicação da técnica a ser utilizada varia de acordo com a situação clínica e com a etiologia do problema gengival. Quando há uma grande quantidade de mucosa ceratinizada presente e o tecido ósseo está distante da JCE, o aumento de coroa clínica deve ser realizado por meio de gengivectomia. Entretanto, quando o tecido ósseo está próximo à JCE, há indicação da gengivectomia associada à osteotomia (BORGHETTI *et al*., 2002; LOURENÇO AHT; LOURENÇO JR; VITRAL, 2014).

O processo de erupção dentária normal é considerado completo quando os dentes atingemo plano oclusal e entram em função. Os tecidos moles, por sua vez, seguem este movimento e, finalmente, a margem gengival livre migra apicalmente quase até a JCE. Quando isso não acontece e a gengiva continua a cobrir parte da coroa clínica dentária, é denominado erupção passiva alterada (LINDHE, 2010), como ocorrido no estudo apresentado.

Nesses casos, Trevisani e Meusel (2014) relatam que há indicação precisa para a execuçãode aumento de coroa clínica, ou seja, tratamento do sorriso gengival por meio de cirurgia periodontal. Da mesma forma, Garber e Salama (1996) afirmaram que nos casos de erupção passiva alterada, o tratamento ideal é o restabelecimento das distâncias biológicas por meio da osteotomia até que a distância entre a JCE e a crista óssea fique em torno de 3mm a 4mm.

Quanto a técnica de gengivectomia a ser realizada, vários aspectos devem ser levados em consideração. Dentre eles, o fenótipo periodontal. Das variadas classificações de fenótipo periodontal, a de De Rouck T, *et al.* (2009) é a mais utilizada, na qual o mesmo pode ser classificado em 03 grupos: fino-festonado, em que a gengiva se mostra fina e clara, geralmente encontrada no sexo feminino, plano-espesso, uma gengiva espessa e clara, encontrada no sexo masculino, e espesso-festonado. Junto a isso, o estudo de Arora R, *et al*. (2013) mensurou o crescimento tecidual após aumento de coroa clínica em cada um dos fenótipos periodontais, relacionando-o à necessidade de se preconizar uma região para acomodação da inserção conjuntiva, em que foi observado que no fenótipo fino-festonado, a mesma é de aproximadamente 2mm, espesso-festonado 3mm e plano-espesso 4mm. Desta

forma, é de suma importância considerar o fenótipo periodontal quanto à quantidade de osso que deve ou não ser removida para propiciar a correta e devida acomodação da inserção conjuntiva.

A paciente do caso relatado apresentava fenótipo fino-festonado e uma quantidade adequada de mucosa ceratinizada (>3mm). Por apresentar estes aspectos, optou-se pela remoção do colarinho/gengivectomia com incisão primária em bisel interno e descolamento total do retalho previamente à osteotomia de 2mm, corroborando com Arora R, *et al*. (2013), citados anteriormente.

As cirurgias plásticas periodontais restituem a forma e a função gengival. O sucesso clínico de tais procedimentos depende da correta indicação cirúrgica, do conhecimento da previsibilidade das diferentes técnicas, além da sua correta realização.

4. CONCLUSÃO

O tratamento do sorriso gengival causado por erupção passiva alterada realizado com as técnicas de gengivectomia e osteotomia mostrou resultados estéticos e funcionais favoráveis com ótima adaptação marginal e contornos adequados.

REFERÊNCIAS

ARORA R, *et al*. Supracrestal Gingival Tissue: Assessing Relation with Periodontal Biotypes in a Healthy Periodontium. The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry, 2013;33(6): 763-771.

BATISTA, E.L; MOREIRA, C.C; BATISTA, F.C; de OLIVEIRA, R.R; PEREIRA, K.K. Altered passive eruption diagnosis and treatment: a cone beam computed tomography-based reappraisal of the condition. J Clin Periodontol. Nov 2012; 39(11):1089–96.

BORGHETTI, A.; CORTI, V.M. Cirurgia plástica periodontal, ed. 1, Porto Alegre: Artmed, 2002.

CHUJFI, E. S.; PEREIRA, S. A. S. Periodontologia: integraç ão e resultados. São Paulo: Artes Médicas, ed. 1, 2007.

DE ROUCK T, *et al*. The gingival biotype revisited: transparency of the periodontal probe throughthe gingival margin as a method to discriminate thin from thick gingiva. Journal of Clinical Periodontology, 2009; 36(5): 428–433.

DUARTE, C.A.; PEREIRA C.A; CASTRO M.V.M. Retalho Mucoperiosteal. In: DUARTE, C. A. Cirurgia periodontal: pré-protética, estética e peri-implantar. 3. ed. São Paulo (SP): Santos,2009

ELERATI, E. L.; ASSIS, M. P; REIS, W. C. F. B. Aumento de coroa clínica na reabilitaç ão estética do sorriso gengival. Rev. Perionews; v. 5, n. 2, p. 139-144, 2011.
GARBER, D.A; SALAMA, M.A. The aesthetic smile: Diagnosis and treatment. Periodontol 20001996; 11:18–28.

LINDHE, J. Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral. 5a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010

LOURENÇO, A.H.T; LOURENÇO JÚNIOR, E.T; VITRAL, R.W.F. Cirurgia plástica periodontal: uma abordagem para ortodontia. Rev Dental Press Period Implantol 2007; 1(2):44- 58.

MESQUITA de CARVALHO, P.F; Da SILVA R.C; JOLY, J.C. Aumento de coroa clínica estéticosem retalho: uma nova alternativa terapêutica. Rev APCD 2010; (1):26-33.

NEWMAN, M.G; TAKEI, H.H; KLOKKEVOLD P.R; CARRANZA F.A, editors. Carranza's Clinical Periodontology. 12th ed. Philadelphia: W.B. Saunders and Company; 2015. pp. 587–92.

SHAHABE, S.A, *et al*. Esthetic Crown Lengthening: Theoretical Concepts and Clinical Procedures. International Journal of Contemporary Dentistry, 2012; 3(3): 33–38.

TREVISANI, R.S; DAL ZOT VON MEUSEL, D.R. Aumento de coroa clínica em dentesanteriores – relato de caso clínico. J Oral Invest, 3(2): 19-24, 2014.

CAPÍTULO 06

O CONSUMO ALIMENTAR DE CRIANÇAS COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA ESTÁ CORRELACIONADO COM ALTERAÇÕES SENSÓRIO-ORAL E O COMPORTAMENTO ALIMENTAR

Camilla Peixoto Santos Rodrigues
Especialista em Saúde da Família pela Universidade Federal de Pernambuco Centro Acadêmico de Vitória/UFPE
Endereço: Rua Alto do Reservatório, s/n - Alto José Leal, Vitória de Santo Antão/PE
E-mail: camilla.peixoto@ufpe.br

Juliana Patrícia de Araújo Silva
Terapeuta Ocupacional Especialista em Neuropsicologia Clínica Integrada AMARE/TO
Endereço: Rua Aracati, 276 - Universitário, Caruaru - PE
E-mail: julianapatricia.to@hotmail.com

Isla Queiroz Álvares
Médica Especialista em Psiquiatria da Infância e da Adolescência Hospital e Maternidade APAMI
Endereço: Rua Dr. José Augusto, 645 - Matriz, Vitória de Santo Antão - PE
E-mail: isla_alvares@hotmail.com

Andressa Laís Ferreira Silva
Mestranda em Saúde da Criança e do Adolescente pela Universidade Federal de Pernambuco Universidade Federal de Pernambuco
Endereço: Rua Severino Cândido Carneiro, 84A, Bela Vista, Vitória de Santo Antão/PE
E-mail: andressa.lfsilva@ufpe.br

Antonio Flaudiano Bem Leite
Mestre em Saúde Pública pelo Centro de Pesquisa Aggeu Magalhões – FIOCRUZ Secretaria Municipal de Saúde da Vitória de Santo Antão
Endereço: Av. Henrique de Holanda, 727 - Matriz, Vitória de Santo Antão – PE
E-mail: afbl@outlook.com.br

RESUMO: Objetivo: Avaliar as alterações sensoriais, o comportamento e o consumo alimentar de crianças com Transtorno do Espectro Autista. **Métodos:** Pesquisa transversal, quantitativa, com 30 crianças de 3 a 10 anos de idade com Transtorno do Espectro Autista. As coletas foram através de questionários, como a Escala de Avaliação do Comportamento Alimentar; Questionário de Frequência Alimentar e o Questionário de Perfil Sensorial. Os dados foram expressos em média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo e frequência utilizando significância de <0,05. **Resultados:** as maiores dificuldade no comportamento alimentar foram apresentadas pelas criançasna faixa etária ≤6 anos. Em relação ao perfil sensório-oral e táctil a maioria das crianças apresentoucomportamento atípico (76,7 % e 86,7 %, respectivamente). A preferência alimentar das crianças ≤6anos ficou pelos grupos dos alimentos não saudáveis, enquanto as >6 anos ficaram com o grupo dosalimentos saudáveis. Houve uma correlação positiva do processamento sensório-oral com o

consumo de vegetais. No comportamento alimentar, a seletividade alimentar se correlacionou negativamente com o consumo de vegetais, enquanto os aspectos comportamentais se correlacionaram negativamente com o consumo de vegetais e positivamente com o consumo de doces, salgadinhos e guloseimas. **Conclusões:** Os resultados sugerem que os esforços para aumentaro consumo de vegetais e diminuir o consumo de guloseimas podem ser melhorados através da inclusão de estratégias que abordam o processamento sensório-oral, e os aspectos do comportamento alimentar.

PALAVRAS-CHAVE: Transtorno do Espectro Autista, Comportamento Alimentar, Consumo de alimentos, perfil sensorial.

ABSTRACT: **Objective:** To assess sensory changes, behavior and food consumption of children with Autism Spectrum Disorder. **Methods:** Cross-sectional, quantitative research with 30 children aged 3 to 10 years with Autism Spectrum Disorder. The collections were made through questionnaires, such as the Food Behavior Assessment Scale; Food Frequency Questionnaire and the Sensory Profile Questionnaire. Data were expressed as mean, standard deviation, median, minimum and maximum and frequency using a significance of <0.05. **Results:** the greatest difficulties in eating behavior werepresented by children aged ≤6 years. Regarding the sensory-oral and tactile profile, most children showed atypical behavior (76.7 % and 86.7 %, respectively). The children's food preference ≤6 yearswas for the unhealthy food groups, while> 6 years old were for the healthy food group. There was a positive correlation between sensory-oral processing and vegetable consumption. In food behavior, food selectivity was negatively correlated with vegetable consumption, while behavioral aspects were negatively correlated with vegetable consumption and positively correlated with the consumption ofsweets, snacks and treats. **Conclusions:** The results suggest that efforts to increase the consumption of vegetables and decrease the consumption of sweets can be improved through the inclusion of strategies that address sensory-oral processing, and aspects of eating behavior.

KEYWORDS: Autism Spectrum Disorder, Feeding Behavior, Food consumption, sensory profile.

1. INTRODUÇÃO

O autismo foi descrito pelo pesquisador Leo Kanner, e antes dele pouco se falava em autismo ou em outras patologias psiquiátricas na infância (STELZER, 2010). Em sua pesquisa Kanner publicou um estudo em que identificou onze casos que designou de “autismo infantil” (GILLBERG,1998). Estas crianças apresentavam uma grande dificuldade em expressar-se desde a primeira infância, demonstrando características motoras estereotipadas e grande resistência à mudança (VOLKMAN F, 2000).

Crianças com distúrbios no neurodesenvolvimento podem apresentar uma dificuldade na alimentação com consequências a saúde (MELLO, 2009). Algumas dessas dificuldades registradas em crianças com Transtorno do Espectro Autista (TEA) são: seletividade, que limita a variedade de alimentos, podendo levar a carências nutricionais (ZUCHETTO; MIRANDA, 2011); a neofobia alimentar, que se caracteriza pela recusa alimentar e a não aceitação dos alimentos, devido a cor, textura e/ou cheiro, o que pode levar a um quadro de desnutrição calórico-proteica e a indisciplina que também contribui para a inadequação alimentar (DOMINGUES, 2011). A presença de comportamentos inadequados no momento das refeições também pode ser culminada com choro e agressividade por parte da criança com TEA e um desgaste emocional por parte do cuidador (ZUCHETTO; MIRANDA, 2011).

O estado nutricional dessas crianças depende não só do consumo alimentar. Há muitos fatores relacionados, tendo em vista que a modificação dos hábitos alimentares envolve aspectos culturais, preferenciais e financeiros (DE CARVALHO; SANTOS; DE CARVALHO; DE SOUZA, 2012). A implantação de uma nova rotina para a criança com TEA, deve envolver todos os familiares e pessoas que com ele convivem, contribuindo assim para que o paciente receba melhor as modificações propostas (DE CARVALHO; SANTOS; DE CARVALHO; DE SOUZA, 2012).

Nesse contexto, já se vem discutindo sobre o Transtorno do Processamento Sensorial (TPS) que tem sido observado por vários autores em condições, como o Transtorno do Espectro Autista (TEA) (BROWN; DUNN, 2010; CASE-SMITH; WEAVER; FRISTAD, 2015), Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) (KOZIOL; BUDDING, 2012) e esquizofrenia (JAVITT, 2009), comprometendo em graus variáveis as atividades sociais, de aprendizagem e comportamental. A teoria do processamento sensorial é definida com um processo neurológico que as informações sensoriais do meio ambiente são registradas e interpretadas em resposta

às demandas ambientais, e pode ser determinante na mudança de comportamento dessas crianças (DE CARVALHO; SANTOS; DE CARVALHO; DE SOUZA, 2012).

Uma das mudanças do comportamento alimentar das crianças que acontece entre os 2 e 6 anos de idade é o pico de expressão da neofobia alimentar, que diminui ao longo da infância porque suas experiências com os alimentos se tornam mais variadas e frequentes (DOVEY *et al*, 2008). Durante o primeiro ano de vida se a criança apresentar um atraso na introdução de alimentos sólidos ela estarámais propensa a desenvolver comportamentos seletivos ao longo da infância, sendo mais claramente identificados ao redor dos 6 anos de idade (SAMPAIO *et al*., 2013).

O objetivo do estudo foi avaliar as alterações sensoriais, o comportamento e o consumo alimentar de crianças com TEA a fim de contribuir para o esclarecimento das intervenções apropriadas para melhorar o estado nutricional.

2. MÉTODOS

A pesquisa foi de cunho transversal, quantitativa, com crianças de 3 aos 10 anos de idade, participantes do projeto de extensão Nutrição e Neurodesenvolvimento da Universidade Federal de Pernambuco/Centro Acadêmico de Vitória (UFPE/CAV). O projeto é executado semanalmente no Hospital e Maternidade APAMI (Associação de Proteção a Maternidade e a Infância), localizado nomunicípio de Vitória de Santo Antão – Pernambuco, através do Núcleo de Assistência Multidisciplinar ao Neuro desenvolvimento Infantil (NAMNI). O Núcleo é especializado no atendimento para crianças e adolescentes com alterações no neurodesenvolvimento e conta com uma equipe multiprofissional.

A coleta de dados foi realizada de agosto a outubro de 2018, após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), através do parecer consubstanciado CAAE 87546818.3.0000.5208. O estudo foi esclarecido aos pais/responsáveis, e após concordarem, assinavam o Termo de Consentimento Livre e esclarecido (TCLE) e todos os dados foram mantidos sob sigilo, não expondoo paciente a nenhum tipo de risco e/ou constrangimento. Foram incluídas na pesquisa crianças com diagnóstico de TEA e que eram acompanhadas pelo NAMNI e excluídas crianças maiores de 10 anos de idade e aquelas com diagnóstico interrogado e que não eram acompanhadas pelo NAMNI.

As variáveis socioeconômicas e demográficas foram coletadas através de um questionário elaborado para a pesquisa, sendo analisados o sexo e idade da criança; a

escolaridade, a idade e estadocivil materno; e renda mensal da família. Para análise do comportamento alimentar das crianças uma Escala de Avaliação do Comportamento Alimentar, desenvolvida por Lázaro (2016); Lázaro (2019),foi utilizada para avaliar o momento da refeição das crianças. A escala é dividida em 6 seções: 1. Motricidade na mastigação, 2. Seletividade alimentar, 3. Aspectos comportamentais, 4. Sintomas gastrointestinais, 5. Sensibilidade sensorial e 6. Habilidade nas refeições, e dentro das seções possuem os comportamentos que as crianças poderiam apresentar. A escala foi respondida pelos pais/responsáveis, por se tratar de um questionário auto aplicado, onde as respostas foram dadas através de escores que poderiam variar do 1 (Não – quando a criança nunca apresentava o comportamento) ao 5 (Sempre – quando a criança sempre apresentava o comportamento). As seções da escala foram analisadas pela média dos escores obtidos e quanto maiores os escores das seções maiores os problemas de comportamento alimentar apresentados pelas crianças.

O consumo alimentar foi avaliado através do Questionário de Frequência Alimentar (QFA), uma adaptação do QFA de SLATER (2003) e COLUCCI (2004) desenvolvida por BAPTISTA (2013). O QFA utilizado contém dez grupos alimentares e uma lista de 97 alimentos e é específico para crianças na faixa etária do estudo e avalia o hábito alimentar de crianças com TEA, esse questionário foi aplicado pelo pesquisador aos pais/responsáveis. Para a análise, primeiramente uma distribuição de escores foi realizada entre as opções de respostas, variando do 0 ao 6, onde aqueles alimentos que eram consumidos 1 vez ao dia recebiam o maior escore (6) e aqueles que eram consumidos raramente ou nunca recebiam o menor escore (0). Em seguida foi feita uma seleção de seis grupos alimentares entre os dez grupos, que foram aqueles mais consumidos pelas crianças, e redistribuídos em dois grandes grupos alimentares (grupo dos alimentos saudáveis e grupo dos alimentos não saudáveis). O grupo dos alimentos saudáveis foi composto pelos grupos dos vegetais, frutas, leguminosas e carnes e ovos e o grupo dos alimentos não saudáveis possuem os doces, salgadinhos e guloseimas e as bebidas industrializadas. A análise foi feita com as médias dos escores, onde quanto maior o escore, maior era o consumo do grupo alimentar.

As alterações sensoriais observadas nas crianças foram avaliadas através de um questionário de Perfil Sensorial desenvolvido por DUNN (1999). Esse instrumento auto aplicado é específico para avaliar e mensurar quanto o processamento sensorial

facilita ou dificulta o desempenho funcional em tarefas diárias. O questionário é dividido em 14 seções e foram selecionadas duas seções, a do processamento táctil e a do processamento sensório-oral para serem analisadas, e seus escores de respostas poderiam variar do 1 (quando a criança respondia da forma descrita todo o tempo ou 100 % do tempo), 2 (quando a criança responde durante 75 % do tempo), 3 (quando a criança responde durante 50 % do tempo), 4 (quando a criança responde 25 % do tempo) ao 5 (quando a criança respondia da forma descrita 0 % do tempo). Após um somatório dos escores das secções escolhidas, as crianças foram classificadas através de uma folha de pontuação específica para a idade em crianças típicas e atípicas. Aquelas crianças que apresentaram um comportamento típico receberam a classificação de desempenho normal e aquelas com comportamento atípico receberam a classificação como tendo "prováveis" problemas de processamento sensorial nas seções selecionadas ou até um distúrbio do processamento sensorial considerado "definitivo", de acordo com o somatório dos escores (DUNN, 1999).

Para as análises foi realizada uma divisão por idade (≤ 6 anos e > 6 anos) para analisar o comportamento alimentar em diferentes fases da infância. Pois, entre 2 e 6 anos de idade acontece opico de expressão da neofobia alimentar, com diminuição do apetite e desaceleração do crescimento, contribuindo para a seletividade alimentar. Apenas a partir dos 6 anos de idade a neofobia alimentardiminui e há um aumento do consumo alimentar, com preferência pelos alimentos calóricos (SAMPAIO *et al.*, 2013; DOVEY *et al*, 2008).

Foi utilizado o programa SPSS versão 20 e EpiInfo versão 7.2.2.16. Os dados foram expressos na forma de escores com média, desvio padrão, mínimo e máximo. Também foram expressos na forma de frequência e intervalos de confiança e as associações entre as variáveis do comportamento alimentar e perfil sensorial com o consumo alimentar foram analisadas através do teste de Spearmanconsiderando um nível de significância <0,05.

3. RESULTADOS

Participaram da pesquisa 30 crianças dos 3 aos 10 anos de idade com diagnóstico confirmado de TEA, sendo a maioria delas predominantemente do sexo masculino e com idade ≤ 6 anos. As condições socioeconômicas variaram <1 salário mínimo a 2 salários mínimos. As mães/responsáveis que relataram <1 salário mínimo,

a renda da família era representada apenas pelo Programa Bolsa Família. A idade materna variou dos 20 aos 39 anos, com maior percentual na faixa etária dos 20 a 35 anos. O grau de escolaridade das mães/responsáveis teve maior percentual com > 8 anos de estudos, a maioria são casadas e metade delas tem renda entre 1 – 2 salários mínimos (tabela 1).

Tabela 1. Características socioeconômicas e demográficas de crianças com Transtorno do Espectro Autista atendidasem uma instituição especializada, Vitória de Santo Antão, Pernambuco, Brasil, 2018.

Características das crianças (N=30)		**n (%)**	**I.C.*95%**	
Sexo	Masculino	27 (90,0)	75,7	97,1
	Feminino	3 (10,0)	2,9	24,3
Faixa etária	≤ 6 anos	19 (63,3)	45,5	78,7
	> 6 anos	11 (36,7)	21,3	54,5
Características maternas (N=30)				
Faixa etária	20 a 35 anos	16 (53,3)	35,9	70,2
	> 35 anos	14 (46,7)	29,8	64,1
Escolaridade	≤ 8 anos de estudos	8 (26,7)	14,2	44,5
	> 8 anos de estudos	22 (77,3)	55,6	85,2
Estado civil	Casada	20 (66,7 %)	48,8	80,8
	Solteira	10 (33,3)	18,6	51,1
Renda	< 1 salário mínimo	13 (43,3)	26,9	61,0
	1 - 2 salários mínimos	15 (50,0)	32,8	67,2
	> 2 salários mínimo	2 (6,7)	1,9	21,3

*Intervalo de Confiança / Teste EpiInfo versão 7.2.2.16.

A tabela 2 traz por faixa etária o comportamento alimentar apresentado pelas crianças, sem diferenças estatísticas entre as idades ($p>0,05$). Nessa tabela esta representada a média, o desvio padrão, o mínimo e máximo dos escores para cada seção avaliada da Escala, e esses escores variaram do 3 ao 71. Na seção de motricidade da mastigação, o comportamento mais frequente foi a criança precisar

beber um líquido para ajudar a engolir a comida (23,4 %). Dentro da seção de seletividade alimentar, 60 % das crianças evitou comer vegetais cozidos e/ou crus, já em relação aos aspectos comportamentais, comer sempre no mesmo lugar teve maior percentual (46,6 %). Em relação aos sintomas gastrointestinais, constipação, intestino preso, ressecado, prisão de ventre, gases e inchaço na barriga foram comportamentos apresentados por 13,3 % das crianças, enquanto que na escala de sensibilidade sensorial, incomodar-se com barulhos foi o comportamento mais frequente (54,6 %). Por último, sobre as habilidades nas refeições, dificuldades em utilizar os talheres e outros utensílios foi o comportamento menos apresentado pelas crianças (6,7 %) (dados não apresentados em tabelas). Entre esses comportamentos, as maiores médias dos escores estão na seção de seletividade alimentar, aspectos comportamentais e sintomas gastrointestinais, e foram das crianças ≤6 anos em comparaçãoas crianças >6 anos, que obtiveram maiores médias dentro da seção da sensibilidade sensorial e habilidade nas refeições. Quanto mais próximo do valor máximo do escore, maior a frequência de apresentação do comportamento pela criança.

Tabela 2. Média dos escores do Comportamento Alimentar dividido por faixa etária de crianças com Transtorno doEspectro Autista atendidas em uma instituição especializada em Vitória de Santo Antão, Pernambuco, Brasil, 2018.

Comportamento Alimentar	**≤ 6 anos**		**> 6 anos**		
	Média (±DP)	**Min-Máx**	**Média (±DP)**	**Min-Máx**	**Valor de p**
Motricidade da Mastigação	19,6 (±7,8)	11-37	19,6 (±9,3)	11 – 42	
Seletividade Alimentar	41,8 (±15,0)	20-71	37,3 (±11,3)	19 – 53	
Aspectos Comportamentais	25,4 (±7,4)	13-37	22,5 (±7,3)	12 – 32	
					>0,05*
Sintomas Gastrointestinais	11,4 (±3,1)	8-18	10,2 (±4,1)	8 – 22	
Sensibilidade Sensorial	12,5 (±5,2)	5-20	15,0 (±6,0)	7 – 25	
Habilidades nas Refeições	8,2 (±3,6)	3-15	10,3 (±4,0)	3 – 15	

Teste Epi Info versão 7.2.2.16/ *Método de Fisher com significância a 0,05.

Sobre o perfil sensorial das crianças houve diferenças significativas (p<0,05) no processamento sensorial táctil e sensório-oral, nos quais 86,7 % e 76,7 % apresentaram um comportamento atípico, respectivamente (tabela 3).

A frequência dos grupos de alimentos mais consumidos pelas crianças está representada na tabela 4. Avaliando o consumo dos alimentos saudáveis, o grupo dos vegetais, frutas, leguminosas, carnes e ovos são preferidos pelas crianças >6 anos; já as crianças ≤6 anos tem preferencia pelo grupodos alimentos não saudáveis, e o maior consumo é pelos doces, salgadinhos e guloseimas, sem diferenças entre as idades.

Na tabela 5 esta representada a correlação entre as três variáveis estudadas e foi observado nível de significância no comportamento de seletividade alimentar e dos aspectos comportamentais com o consumo de vegetais, representando uma correlação negativa (r=-0,37, p=0,04 e r=-0,40, p=0,02, respectivamente). Dessa forma quanto maior a dificuldade da criança nessas questões menor é o consumo de vegetais. Além disso, nos aspectos comportamentais foi observada uma correlação positiva significativa com o consumo de doces, salgadinhos e guloseimas. Assim, a criança que apresentou o maior consumo de doces, salgadinhos e guloseimas foram aquelas que apresentaram maiores dificuldades nos aspectos comportamentais (r=0,47, p=0,009). Analisando o perfil sensorial, no que diz respeito ao processamento sensório-oral, há uma correlação positiva significativa com o consumo de vegetais (r=0,36, p= 0,01), no qual percebe-se que as crianças que possui melhor processamento sensório-oral são aquelas que mais consomem vegetais.

Tabela 3. Perfil sensorial táctil e sensório-oral de crianças com Transtorno do Espectro Autista atendidas em uma instituição especializada em Vitória de Santo Antão, Pernambuco,Brasil, 2018.

Processamento Sensorial (n=30)		**n (%)**	**IC**		**Média (±DP)**	**Mediana**	**Min-Máx**	**Valor de p**
Táctil	Típico	4 (13,3)	1,1	25,5	80,75 (± 3,40)	81,50	76 – 84	<0,05*
	Atípico	26 (86,7)	74,5	98,8	59,07 (± 8,64)	59,00	44 – 72	
Sensório-oral	Típico	7 (23,3)	8,2	38,4	53,42 (± 3,82)	53,00	48 – 60	<0,05*
	Atípico	23 (76,7)	61,5	91,8	35,40 (± 12,48)	34,50	13 – 60	

Teste Epi Info versão 7.2.2.16 / *Teste de Kruskal – Walles método de Dunm com significância a nível 0,05.

Tabela 4. Consumo alimentar dividido por faixa etária de crianças com Transtorno do Espectro Autista atendidas em uma instituição especializada em Vitória de Santo Antão, Pernambuco, Brasil, 2018.

Faixa etária					
Grupos alimentares	**≤ 6 anos**		**> 6 anos**		**Valor de p**
	Média (±DP)	**Min - Máx**	**Média (±DP)**	**Min - Máx**	
Grupos saudáveis					
Vegetais	6,7 (±12,2)	0 – 46	13 (±19,1)	0 - 66	
Frutas	11,6 (±8,0)	0 – 29	16,9 (±9,1)	5 - 36	
Leguminosas	3,5 (±2,7)	0 - 9	4,7 (±2,7)	0 - 8	
					>0,05*
Carnes e ovos	12,1 (±5,7)	0 -23	15,9 (±9,2)	3 - 29	
Grupos não saudáveis					
Doces, salgadinhos e guloseimas	18,6 (±8,1)	6 – 37	18,2 (±8,1)	8 – 35	
					>0,05*
Bebidas industrializadas	13,1 (±4,4)	2 - 20	12,5 (±5,70)	5 - 22	

Teste EpiInfo versão 7.2.2.16 / *Teste de qui-quadrado de Pearson com significância a nível 0,05.

Tabela 5. Correlação entre o consumo alimentar, comportamento alimentar e o perfil sensorial de crianças com Transporto do Espectro Autista atendidas em uma instituiçãoespecializada em Vitória de Santo Antão, Pernambuco, Brasil, 2018.

Consumo Alimentar												
	Alimentos saudáveis								**Alimentos não-saudáveis**			
	Vegetais		**Frutas**		**Leguminosas**		**Carnes e ovos**		**Doces, salgadinhos e guloseimas**		**Bebidas industrializadas**	
	r[1]	p	r[1]	p	r[1]	p	r[1]	p	r[1]	p	r[1]	p
Comportamento Alimentar												
Motricidade da Mastigação	-0,06	0,72	-0,25	0,17	0,15	0,41	0,10	0,58	0,05	0,78	-0,03	0,84
Seletividade Alimentar	**-0,37***	0,04	-0,29	0,12	-0,14	0,43	-0,16	0,39	-0,08	0,67	0,14	0,45
Aspectos Comportamentais	**-0,40***	0,02	-0,17	0,36	-0,03	0,85	-0,03	0,87	**0,47****	0,009	0,22	0,23
Sintomas Gastrointestinais	-0,11	0,55	0,13	0,48	0,08	0,65	0,002	0,99	-0,04	0,83	-0,10	0,58
Sensibilidade Sensorial	-0,19	0,30	-0,04	0,80	-0,002	0,99	0,07	0,67	0,03	0,86	0,009	0,96
Habilidades nas Refeições	0,12	0,50	0,11	0,54	-0,04	0,80	0,15	0,40	-0,36	0,05	-0,06	0,73
Perfil Sensorial												
Táctil	0,07	0,68	0,01	0,95	0,12	0,52	0,06	0,72	0,15	0,40	-0,22	0,22
Sensório-oral	**0,36***	0,01	0,13	0,46	0,22	0,23	0,14	0,43	0,05	0,77	-0,11	0,55

**A correlação é significativa a nível 0,01/ *A correlação é significativa a nível 0,05/ [1]Coeficiente de correlação/ Teste de correlação de Spearman – SPSS versão 20.

4. DISCUSSÃO

As maiores dificuldade dentro do comportamento alimentar foram apresentadas pelas crianças com idade ≤6 anos, e evitar comer vegetais crus e/ou cozidos foi o comportamento de maior frequência, e a preferência alimentar dessas crianças ficou pelos grupos dos alimentos não saudáveis. Em relação ao perfil sensorial táctil e sonsório-oral a maioria das crianças apresentou comportamentoatípico e houve uma correlação positiva do processamento sensório-oral com o consumo de vegetais, que as crianças com dificuldades no processamento sensório-oral apresentaram dificuldades com o consumo de vegetais. Foi observado que a maior prevalência da população do nosso estudo é do sexo masculino, resultado também encontrado em pesquisa feito com crianças com TEA em Goiânia e Anápolis com quantidade de pacientes do sexo masculino maior (84,3 %) que do sexo feminino (15,6 %). Entende-se que o consenso na literatura é de que o sexo masculino é mais acometido (ARAÚJO, *et. al*., 2020).

Dentre os comportamentos apresentados pelas crianças a correlação mais significativa ficou nos dos aspectos comportamentais, em que o menor consumo de alimentos saudáveis se correlaciona positivamente com dificuldades no momento nas refeições tais como: comer sempre no mesmo lugar, comer fora dos horários das refeições e possuir inquietação motora que dificulta sentar-se a mesa. Oaspecto como comer sempre no mesmo lugar foi o comportamento com maior frequência e essas ações ritualistas interferem na ingestão de nutrientes. Uma pesquisa na Dinamarca revelou que a ingestão nutricional de 414 crianças com TEA com idade média de 9,63 anos, que possuem rituais para comer não atendeu a ingestão recomendada de fibra, colina, potássio, vitamina D e K na maioria das crianças, comprometendo o desenvolvimento infantil (ABDALLAH, 2013).

Comportamentos estereotipados e adesão a rotinas são características observadas em crianças com TEA e no estudo de MATSON; DEMPSEY; FODSTAD (2009) com participantes Caucasiano (50,1 %), Afro-americano (35,9 %) e Hispânico (2,4 %), foi observada essa presença desde o início davida. O seu estudo observou que estereotipias e rituais de rotina já podem ser identificados em idades muito precoces e essas características são denominadas como comportamentos disrruptivos. Os comportamentos citados em seu estudo foram: comer sem utensílios, recusando-se a vir para a mesa, não ficar sentado, ter preferencias por utensílios particulares e apresentações de alimentos, todos relatados durante as refeições de

crianças com autismo com idade entre 17 e 37 meses (MATSON; DEMPSEY; FODSTAD, 2009).

A seletividade alimentar em indivíduos com TEA pode estar relacionada com a disfunção de processamento sensorial (CERMAK; CURTIN; BANDINI, 2010; SUAREZ, 2012; ZOBEL- LACHIUSA, *et al*., 2015). Os resultados do nosso estudo são coerentes com esses estudos que também demonstraram que crianças com TEA têm maior sensibilidade sensorial e isto estaria associada com a diminuição do consumo de alimentos saudáveis, como por exemplo a diminuição do consumo de vegetais, um dos resultados desse estudo.

Em pesquisa feita com 100 pais de crianças com TEA com idades de 22 meses a 10 anos, relatouque seus filhos eram um "comedor exigente". A maior influencia nesse "comer exigente" estaria relacionada ao processamento sensório-oral, como à textura, aparência, sabor, cheiro e temperatura, e o comportamento sensório-oral mais relatado estava na dificuldade em experimentar novos alimentos (WILLIAMS, *et. al*, 2000). Uma das respostas mais significativa para essa excessiva recusaalimentar das crianças com TEA estaria relacionado a textura e/ou consistência dos alimentos, e este comportamento esta interligado ao processamento sensório-oral e ao táctil (SUAREZ; NELSON; CURTIS, 2014).

BENNETT e HEATON (2012) verificaram que os indivíduos com TEA percebia estímulos doolfato e paladar de forma diferente, isto após 125 pais de crianças e adolescentes com TEA responderem a um questionário desenvolvido com o objetivo de identificar características cognitivas e comportamentais. Por exemplo, grãos integrais, proteínas, frutas frescas e legumes são alimentos ricos em nutrientes, mas muitas vezes caracterizados por sabores e texturas fortes, sendo recusados por essas crianças (AHEARN, *et al.*, 2001). Em estudo feito com 30 participantes (21 com autismo e 9 com transtorno invasivo do desenvolvimento) entre 3 a 14 anos, dezessete deles exibiram seletividade quanto ao tipo de textura do alimento. Oito dessas crianças demonstraram aceitação excessivamente seletiva, três eram moderadamente seletivas, cinco eram levemente seletivas e uma exibia seletividade quanto à textura. Diante disso é possível que as crianças com sensibilidade sensorial apresentem diferenças no cérebro, que afetem a sua capacidade para perceber gosto e identificar diferentes texturas (BENNETT & HEATON, 2012).

Os resultados do nosso estudo sugerem que os esforços para aumentar o consumo de vegetais e diminuir o consumo de guloseimas nesta população podem

ser melhorados através da inclusão de estratégias que abordam o processamento sensório-oral, e os aspectos do comportamento alimentar como os citados nesse estudo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que contribuíram de forma direta e indiretamente para a realização dessa pesquisa. Em especial ao projeto Nutrição e Neurodesenvolvimento por contribui significativamente para esse estudo.

REFERÊNCIAS

ABDALLAH, M. W. e. a. Amniotic fluid inflammatory cytokines: potential markers of immunologicdysfunction in autism spectrum disorders. **The World Journal of Biological Psychiatry**, n. 7, v. 14,p. 528-538, 2013.

AHEARN, W. H.; CASTINE, T.; NAULT, K.; GREEN, G. An assessment of food acceptance in children with autism or pervasive developmental disorder-not otherwise specified. **Journal of autismand developmental disorders**, 31, n. 5, p. 505-511, 2001.

DE ARAÚJO MELO, Letícia et al. IMC e alterações do comportamento alimentar em pacientes comTranstorno do Espectro Autista. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 7, p. 46235-46243, 2020. Disponível em <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/13117/11027>. Acesso em agosto2020.

BAPTISTA, P. F. d. S. Avaliação dos sintomas gastrointestinais nos transtornos do espectro do autismo: relação com os níveis séricos de serotonina, dieta alimentar e uso de medicamentos. Tese de mestrado, 2013. Disponível em <http://tede.mackenzie.br/jspui/bitstream/tede/1595/1/Patricia%20Fukuda%20de%20Siqueira%20B aptista.pdf>. Acesso em julho 2018.

BENNETT, E.; HEATON, P. Is Talent in Autism Spectrum Disorders Associated with a Specific Cognitive and Behavioural Phenotype? **Journal of Autism and Developmental Disorders**, 42, n. 12, p. 2739-2753, 2012/12/01 2012.

BROWN, N. B.; DUNN, W. Relationship between context and sensory processing in children with autism. **American Journal of Occupational Therapy**, 64, n. 3, p. 474-483, 2010. Disponível em <https://ajot.aota.org/article.aspx?articleid=1854566>. Acesso em janeiro 2019.

CASE-SMITH, J.; WEAVER, L. L.; FRISTAD, M. A. A systematic review of sensory processing interventions for children with autism spectrum disorders. **Autism**, 19, n. 2, p. 133-148, 2015.

CERMAK, S. A.; CURTIN, C.; BANDINI, L. G. Food selectivity and sensory sensitivity in childrenwith autism spectrum disorders. **Journal of the American Dietetic Association**, 110, n. 2, p. 238- 246, 2010.

COLUCCI, A. C. A.; PHILIPPI, S. T.; SLATER, B. Desenvolvimento de um questionário de freqüência alimentar para avaliação do consumo alimentar de crianças de 2 a 5 anos de idade. **Revista Brasileira deEpidemiologia**, 7, n. 4, p. 393-401, 2004. Disponível em <https://www.scielo.br/pdf/rbepid/v7n4/03.pdf>. Acesso em agosto 2018.

DE CARVALHO, J. A.; SANTOS, C. S. S.; DE CARVALHO, M. P.; DE SOUZA, L. S. Nutrição e autismo: considerações sobre a alimentação do autista. 2012. Disponível em <https://assets.unitpac.com.br/arquivos/revista/51/1.pdf>. Acesso em janeiro 2020.

DOVEY, Terence M. et al. Food neophobia and 'picky/fussy'eating in children: a review. **Appetite**,v. 50, n. 2-3, p. 181-193, 2008.

DOMINGUES, G. Relação entre medicamentos e ganho de peso em indivíduos portadores de autismoe outras síndromes relacionadas. **Mato Grosso do Sul: Nutrição Ativa**, 2011. Disponível em <http://www.nutricaoativa.com.br/arquivos/monografia9.pdf>. Acesso em janeiro 2020.DUNN, W. Infant/toddler sensory profile: user's manual. Pearson, 2002., 1999.

GILLBERG, C. Outcome in autism and autistic-like conditions. **Journal of the American Academyof Child & Adolescent Psychiatry**, 30, n. 3, p. 375-382, 1998.

JAVITT, D. C. Sensory processing in schizophrenia: neither simple nor intact. **Schizophreniabulletin**, 35, n. 6, p. 1059-1064, 2009. Disponível em <https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article/35/6/1059/1845204>. Acesso em janeiro2020.

KOZIOL, L. F.; BUDDING, D. ADHD and sensory processing disorders: placing the diagnosticissues in context. **Applied Neuropsychology: Child**, 1, n. 2, p. 137-144, 2012.
LÁZARO, C. P. **CONSTRUÇÃO DE ESCALA PARA AVALIAR O COMPORTAMENTO ALIMENTAR DE INDIVÍDUOS COM TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO (TEA).** TESE DE DOUTORADO, 2016. Disponével em <http://www7.bahiana.edu.br/jspui/handle/bahiana/430>. Acesso em julho 2018.

LÁZARO, Cristiane Pinheiro; SIQUARA, Gustavo Marcelino; PONDÉ, Milena Pereira. Escala de Avaliação do Comportamento Alimentar no Transtorno do Espectro Autista: estudo de validação. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 68, n. 4, p. 191-199, 2019. Disponível em <https://www.scielo.br/pdf/jbpsiq/v68n4/1982-0208-jbpsiq-68-04-0191.pdf>. Acesso em Junho 2020.

MATSON, J. L.; DEMPSEY, T.; FODSTAD, J. C. Stereotypies and repetitive/restrictive behavioursin infants with autism and pervasive developmental disorder. **Developmental Neurorehabilitation**,12, n. 3, p. 122-127, 2009.

MELLO, A. M. S. R. (ed.). **Autismo: Guia Prático**. 2009. (São Paulo: AMA; Brasília: CORDE, 2009.

SAMPAIO, A. B. d. M.; NOGUEIRA, T. L.; GRIGOLON, R. B.; ROMA, A. M. *et al.* Seletividade Alimentar: uma abordagem nutricional. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, 62, n. 2, p. 164-170, 2013.Disponível em <https://www.scielo.br/pdf/jbpsiq/v62n2/v62n2a11.pdf>. Acesso em março 2020.

SLATER, B.; PHILIPPI, S. T.; MARCHIONI, D. M.; FISBERG, R. M. Validação de Questionários de Freqüência Alimentar-QFA: considerações metodológicas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**,6, n. 3, p. 200-208, 2003. Disponível em <https://www.scielosp.org/article/rbepid/2003.v6n3/200- 208/>. Acesso em julho 2018.

STELZER, F. G. Uma pequena história do autismo. **Cadernos Pandorga de Autismo. São Leopoldo/RS, volume**, 1, 2010.

SUAREZ, M. A. Sensory processing in children with autism spectrum disorders and impact onfunctioning. **Pediatr Clin North Am**, 59, n. 1, p. 203-214, xii-xiii, Feb 2012. Disponível em <https://www.pediatric.theclinics.com/action/showPdf?pii=S0031-3955%2811%2900147-7>.Acesso em dezembro 2018.

SUAREZ, M. A.; NELSON, N. W.; CURTIS, A. B. Longitudinal follow-up of factors associated with food selectivity in children with autism spectrum disorders. **Autism**, 18, n. 8, p. 924-932, Nov 2014.

VOLKMAN F, K. A. Pervasive Developmental Disorders. In: Sadock B, Sadock V. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. . **Seventh edition. Lippincott Williams & Wilkins Publishers,** 2000. Disponível em

<https://www.researchgate.net/profile/Richard_Loewenstein/publication/292985195_Dissociative_ Disorders/links/56b41b1308ae5deb2657ec40/Dissociative-Disorders.pdf>. Acesso em novembro2018.

WILLIAMS, P. G.; DALRYMPLE, N.; NEAL, J. Eating habits of children with autism. **Pediatricnursing**, 26, n. 3, p. 259, 2000.

ZOBEL-LACHIUSA, J.; ANDRIANOPOULOS, M. V.; MAILLOUX, Z.; CERMAK, S. A. Sensory Differences and Mealtime Behavior in Children With Autism. **Am J Occup Ther**, 69, n. 5, p. 6905185050, Sep-Oct 2015. Disponível em < https://ajot.aota.org/article.aspx?articleid=2436581>. Acesso em janeiro 2020.

ZUCHETTO, A.; MIRANDA, T. Estado nutricional de crianças e adolescentes, EFDeportes. com. **Revista digital, Ano**, 16, 2011. Disponível em < https://www.efdeportes.com/efd156/estado- nutricional-de-criancas-com-deficiencias.htm>. Acesso em novembro 2018.

CAPÍTULO 07

SÍNDROME DE KLEINE-LEVIN: ATUALIZAÇÕES DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Catarina Matos da Costa
Psicóloga pela Universidade de Brasília e graduanda em Medicina pelo Centro Universitário doPlanalto Central Apparecido dos Santos (UNICEPLAC)
Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Apparecido dos Santos
Endereço: Quadra 01, lote 39, Setor Leste Industrial, Gama – DF, Brasil
E-mail: catarina.mdacosta@gmail.com

Andrea Schappo
Neuropediatra e professora no Centro Universitário do Planalto Central Apparecido dos Santos (UNICEPLAC)
Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Apparecido dos Santos
Endereço: Quadra 01, lote 39, Setor Leste Industrial, Gama – DF, Brasil
E-mail: andreaschappo@yahoo.com.br

RESUMO: Este artigo tem como objetivo geral caracterizar e descrever as informações coletadas na literatura científica acerca da história natural da Síndrome de Kleine-Levin (SKL) de modo claro, objetivo e didático. A coleta de dados foi realizada por meio de consulta a artigos científicos selecionados nas seguintes bases de dados: *BVS*, LILACS e MEDLINE. Como critérios de inclusão foram utilizados trabalhos publicados nos idiomas português, inglês e francês, no período de 1942 a 2019, com os descritores Síndrome de Kleine-Levin, hipersonia, hiperfagia, hipersexualidade, diagnóstico, diagnóstico diferencial e tratamento. A SKL é uma desordem neuropsiquiátrica caracterizada como uma hipersonia recorrente de origem central, com duração em média de uma a três semanas. É composta por episódios reincidentes e remitentes de hipersonolência severa associados a distúrbios cognitivos, psiquiátricos e comportamentais que alternam com períodos assintomáticos. Estudos apontam que uma infecção pode preceder o início dos sintomas, com manifestações semelhantes a uma gripe ou infecção de vias aéreas superiores. Seu diagnóstico ainda é essencialmente clínico, e baseia-se nos critérios da 3ª edição da Classificação Internacionalde Distúrbios do Sono. A prevalência da SKL no mundo ainda é desconhecida, porém sabe-se que é muito rara, cerca de um a dois casos por milhão, e afeta majoritariamente adolescentes do sexo masculino. Países ocidentais representam a maioria dos casos relatados em todo o mundo, mas um sexto deles foi encontrado em Israel, sugerindo uma possível vulnerabilidade para a doença na população judaica. Sua etiologia também permanece desconhecida, mas as possíveis causas incluem anormalidades neurotransmissoras, disfunção hipotalâmica, autoimunidade, infecção, trauma físico, toxinas e um componente genético. A ampla variabilidade da idade de início dos episódios, a sobreposição com outras patologias e a difícil distinção com outros distúrbios estão entre as causas de dificuldades e erros de diagnóstico da SKL. Nenhum medicamento foi demonstrado como consistentemente eficaz no tratamento da SKL, e o melhor tratamento ainda é apenas o de suporte, contudo, a eficácia do lítio para reduzir a duração dos episódios e interrompera frequência das recorrências foi descrita em vários relatos de casos.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome de Kleine-Levin, Hipersonia, Diagnóstico,

Tratamento.

ABSTRACT: This paper aims to characterize and describe the collected information in the scientific literature about the natural history of Kleine-Levin Syndrome (KLS) in a clear, objective and didactic way. The data collect was through consultation of selected scientific articles in the following databases: BVS, LILACS and MEDLINE. Inclusion criteria were published articles in Portuguese, English and French language, from 1942 to 2019, with Kleine-Levin syndrome, hypersomnia, hyperphagia, hypersexuality, diagnosis, differential diagnosis and treatment descriptors. KLS is a neuropsychiatric disorder characterized as a recurrent central hypersomnia, lasting from one to three weeks on average. It presents recurrent and relapsing episodes of severe hypersomnia associated with cognitive, psychiatric and behavioral disorders which are alternated with asymptomatic intervals. Studies indicate that an infection may precede the onset of symptoms with manifestations similar to an influenza or an upper airway infection. The diagnosis is still essentially clinical, and is based on the 3rd edition of the International Classification of Sleep Disorders criteria. The prevalence of KLS over the world is still unknown, but it is known to be avery rare disease estimated at 1-2 cases per million and affects mainly male adolescents. Western countries account for the majority of reported cases worldwide, but one sixth have been found in Israel, which suggests a possible vulnerability to the disease in the Jewish population. Its etiologyalso remains unknown, but the possible causes include neurotransmitter abnormalities, hypothalamic dysfunction, autoimmunity, infection, physical trauma, toxins and a genetic component. The wide variability of the age of onset of episodes, overlap with other pathologies and the difficult distinction with other disorders are among the causes of difficulties and diagnosticerrors of KLS. The best treatment is still only supportive, however the effectiveness of lithium to decrease the frequency of relapses as well as duration of the episodes has been described in severalcase reports.

KEYWORDS: Kleine-Levin syndrome, Hypersomnia, Diagnosis, Treatment.

1. INTRODUÇÃO

O termo epônimo para Síndrome de Kleine-Levin foi cunhado pela primeira vez em 1942, em um artigo escrito por Macdonald Critchley e H. Lovell Hoffman, com base em estudo de seus próprios pacientes e nos relatos anteriores do neurologista Willi Kleine e do psiquiatra Max Levin (CRITCHLEY, 1962).

A prevalência da SKL no mundo ainda é desconhecida, porém sabe-se que é muito rara, em torno de um a dois casos por milhão, e afeta majoritariamente adolescentes do sexo masculino. Países ocidentais representam a maioria dos casos relatados em todo o mundo, mas um sexto deles foi encontrado em Israel, sugerindo uma possível vulnerabilidade para a doença na população judaica (ARNULF *et al.*, 2008a; ARNULF *et al.*, 2008b; RAMDURG, 2010). Sua etiologia também permanece desconhecida. As possíveis causas incluem anormalidades neurotransmissoras, disfunção hipotalâmica, autoimunidade, infecção, trauma físico, toxinas e um componente genético (ALSHAREEF; SMITH; BAHAMMAM, 2018).

A Síndrome de Kleine-Levin é uma desordem neuropsiquiátrica caracterizada como uma hipersonia recorrente de origem central, com duração em média de uma a três semanas. É composta por episódios reincidentes e remitentes de hipersonolência severa associados a distúrbios cognitivos, psiquiátricos e comportamentais que alternam com períodos assintomáticos. Seu diagnóstico ainda é essencialmente clínico, e baseia-se nos critérios da 3ª edição da Classificação Internacional de Distúrbios do Sono, publicada em 2014 (ARNULF *et al.*, 2008b; ARNULF; RICO; MIGNOT, 2012; ICSD-3, 2014; SUWAYRI, 2016; PAVLOVA; LATREILLE, 2019).

A SKL apresenta a forma típica, que inclui as formas primárias e secundárias, e a forma atípica. Na forma típica, os sintomas e o desenvolvimento da doença seguem padrões característicos, mas é considerada uma forma típica secundária quando sintomas neurológicos já se encontram presentes antes do primeiro episódio da síndrome e persistem entre os episódios. A apresentação clínica da SKL é considerada como uma forma atípica se um dos principais sintomas é o oposto do classicamente descrito na síndrome (SHUKLA *et al.*, 2008; LAVAULT *et al.*, 2015; ARNULF, 2015; MIGLIS; GUILLEMINAULT, 2016; ENGSTRÖM; LATINI; LANDTBLOM, 2018).

De acordo com Huang *et al.* (2012), em 43 % dos casos uma infecção precedeu o início dos sintomas, com manifestações semelhantes a uma gripe ou infecção de vias aéreas superiores.

A ampla variabilidade da idade de início dos episódios, a sobreposição com outras patologias e a difícil distinção com outros distúrbios estão entre as causas de dificuldades e erros de diagnóstico da SKL, sendo de fundamental importância fazer o diagnóstico diferencial e excluir patologias mais graves e com prognósticos mais reservados (LIMA; ZAGALO-CARDOSO, 2009).

Nenhum medicamento foi demonstrado como consistentemente eficaz no tratamento da SKL, e é muito difícil realizar estudos randomizados controlados com placebo devido à raridade da doença. Com exceção de episódios graves, o melhor tratamento ainda é apenas o de suporte (MIGLIS; GUILLEMINAULT, 2016). Contudo, a eficácia do lítio foi descrita em vários relatos de casos, em que obteve uma taxa de resposta mais alta para reduzir a duração dos episódios e interromper a frequência das recorrências (AFOLABI-BROWN; MASON, 2018).

As doenças raras representam um grande desafio na área da saúde, uma vez que geralmente apresentam sintomas incomuns, diagnósticos inconclusivos e dificuldades no tratamento. Aprofundar o conhecimento a respeito da Síndrome de Kleine-Levin faz-se muito importante posto que é uma doença rara, com etiologia ainda desconhecida e com lacunas de pesquisas que consigam contemplar, de maneira mais completa, sua complexidade. Desse modo, o objetivo geral deste trabalho é de caracterizar e descrever as informações coletadas na literatura científica acerca da história natural da Síndrome de Kleine-Levin de modo claro, objetivo e didático, com intenção de melhor compreender a doença e contribuir com o aumento do conhecimento na área.

2. METODOLOGIA

A coleta de dados foi realizada por meio de consulta a artigos científicos selecionados através de busca nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (*BVS*), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE). Como critérios de inclusão das referências bibliográficas foram utilizados trabalhos publicados nos idiomas português, inglês e francês, no período de 1942 a 2019, com resumos disponíveis nos bancos de dados selecionados e textos fornecidos pela fonte original ou disponíveis na íntegra na internet. Foram definidos os seguintes descritores para a busca bibliográfica: Síndrome de Kleine-Levin, hipersonia, hiperfagia, hipersexualidade, diagnóstico, diagnóstico diferencial e tratamento. Foram

selecionados 39 artigos que atenderam aos critérios de inclusão conforme o objetivo geral apresentado na introdução do artigo.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1. ASPECTOS HISTÓRICOS

Um possível caso da Síndrome de Kleine-Levin foi reportado em 1862, através do relato de Brierre de Boismont. Ele descreve uma criança normalmente quieta e tímida, que comia moderadamente, mas começou a ter episódios de sono recorrentes, mal podia ficar acordado, e, quando acordava, cantava e recitava ruidosamente e comia de maneira voraz (ARNULF *et al.*, 2008b).

Talvez sua mais remota descrição seja do médico francês Edmé Chauvot de Beauchêne, o qual em 1786 escreveu sobre uma paciente que, aos 24 anos de idade, teve 4 episódios distintos de hipersonia, que duravam entre 24 horas e 8 dias, acompanhados por grandes mudanças de hábitos alimentares (PEARCE, 2008).

Em 1925, o neurologista Willi Kleine realizou um estudo acerca de cinco casos de sonolência periódica, e dentre eles observou que dois pacientes apresentavam apetite excessivo simultaneamente com os ataques de hipersonia. Os episódios tinham duração de dias a semanas, que depois desapareciam por meses, e em seguida retornavam (CRITCHLEY e HOFFMAN, 1942). Em 1929, o psiquiatra Max Levin, através de seus estudos acerca de narcolepsia, relatou um caso único e atípico de sonolência periódica associada com hiperfagia. Sete anos depois, ele republicou esse caso, e incluiu mais cinco outros pacientes, propondo a existência de uma "síndrome de sonolência periódica e apetite mórbido" (PEARCE, 2008).

A síndrome de Kleine-Levin ganhou seu termo homônimo pela primeira vez em 1942, emum artigo escrito por Macdonald Critchley e H. Lovell Hoffman, com base em estudo de seus próprios pacientes, e nos relatos anteriores de Willi Kleine e de Max Levin (CRITCHLEY, 1962). Eles abordaram mais dois casos de sonolência periódica e apetite mórbido, e deram destaque ao metabolismo dos carboidratos, à estimativa do açúcar no sangue e, em um dos casos, aos achados eletroencefalográficos (CRITCHLEY e HOFFMAN, 1942). Em 1962, Critchley adicionou cerca de 11 casos aos previamente já existentes, de jovens fuzileiros navais na Marinha Real Britânica, onde ele serviu durante a Segunda Guerra Mundial. Destacou quatro marcos da síndrome: a predominância da síndrome no sexo masculino, o início durante a adolescência, o transtorno alimentar compulsivo ao invés de bulímico e a tendência

de desaparecimento espontâneo da doença (CRITCHLEY, 1962).

Arnulf *et al*., (2005) fizeram uma revisão sistemática que identificou 186 casos através de 139 artigos publicados na literatura, a qual deu destaque à gravidade em casos femininos e secundários. A primeira grande coorte prospectiva incluiu 108 pacientes de todo o mundo (ARNULF *et al*., 2008 a), e levantou a ideia de um importante fator de suscetibilidade genética nasíndrome.

Na 20ª reunião anual da Sociedade do Sono realizada nos Estados Unidos, em Salt Lake City, aconteceu o 1º simpósio científico dedicado à SKL, em escala internacional. Foi promovido pela *Associated Professional Sleep Societies*, que congloba a *American Academic Sleep Medicine*e a *Sleep Research Society* (LIMA; ZAGALO-CARDOSO, 2009).

A SKL foi sistematizada pela *Classificação Internacional de Distúrbios do Sono* em 1990, na qual permaneceu até a revisão mais recente, de 2014 (ICSD-3, 2014).

3.2. EPIDEMIOLOGIA

A prevalência da SKL no mundo é desconhecida, porém sabe-se que é muito rara, em torno de um a dois casos por milhão de habitantes. A incidência anual teve uma média de 2,7 casos em 1970, 3,5 em 1980 e 5,8 em 1990. O crescimento é devido, provavelmente, não a um real aumento de prevalência da doença, e sim, à melhora da comunicação científica mundial em geral. Os casos foram relatados em todo o mundo, incluindo Ásia e África (ARNULF *et al*., 2008b). Países ocidentais representam a maioria dos casos, mas um sexto deles foi encontrado em Israel, entre 1962 e 2004, sugerindo uma possível vulnerabilidade para a doença na população judaica, com predomínio da ascendência Ashkenazi (ARNULF *et al.*, 2008a; RAMDURG, 2010).

Na França, a prevalência é estimada em cerca de quatro casos por milhão de habitantes, com base nos encaminhamentos para o *Centro de Referência Nacional* em SKL, o qual acompanhou 220 pacientes no ano de 2017. Dessa forma, uma incidência de 0,3 novos casos/milhão de habitantes/ano foi calculada, com prevalências maiores no País do Loire e na Picardia (ARNULF; GROOS; DODET, 2018).

A maioria dos casos foi reportada no sexo masculino, e uma revisão recente feita por Arnulf, Groos e Dodet (2018) relata uma proporção de 66 % em meninos e 33 % em meninas. Já Afolabi-brown e Mason (2018) descrevem uma razão entre homens e mulheres de aproximadamente 3:1.

A maioria dos pacientes desenvolve o transtorno na adolescência, com uma

idade média de 15 anos, sendo raramente o início antes dos 12 anos de idade e depois dos 20 anos. Ainda assim, vários casos de crianças entre 9 e 12 anos e adultos com mais de 35 anos foram relatados, e a idadede início descrita na literatura varia de 4 a 82 anos de idade (ARNULF *et al.*, 2008b; ARNULF; RICO; MIGNOT, 2012; SUMPING; GUILLEMINAULT, 2016; ARNULF; GROOS; DODET, 2018).

A SKL parece apresentar um componente genético, uma vez que parentes de 1º grau de indivíduos afetados mostraram um risco de 800 a 4000 vezes maior de desenvolver a doença, apesar do risco familiar ser baixo, estimado em 1 % por parente de 1º grau (ARNULF et al., 2008a).De acordo com Arnulf, Rico e Mignot (2012), 5 % dos casos, em geral, foram relatados em membros da família. Ainda em 2012, foram publicados 2 casos de SKL em gêmeos monozigóticos, reforçando a hipótese de suscetibilidade genética e autoimune (UENO *et al.*, 2012; PERAITA-ADRADOS *et al.*, 2012). Por fim, uma revisão sistemática realizada em 2016 descreveu um número significativo de casos familiares de SKL, consistentes com os critérios diagnósticos atuais para a síndrome de acordo com o ICSD-3 e indistinguíveis de casos esporádicos (SUWAYRI, 2016).

ETIOLOGIA

A etiologia da SKL permanece desconhecida. Teorias psicológicas foram consideradas ao longo dos anos 70, mas foram descartadas em prol de causas físicas. Estudos bioquímicos, neuroanatômicos, neurofisiológicos e, mais recentemente, funcionais de neuroimagem contribuíram para aumentar o entendimento a respeito da síndrome, no entanto não conseguiram definir os processos patológicos que causam as anormalidades identificadas. As possíveis causas incluem anormalidades neurotransmissoras (particularmente nas vias serotoninérgicas ou dopaminérgicas), disfunção hipotalâmica, autoimunidade, infecção, trauma físico, toxinas e um componente genético (ALSHAREEF; SMITH; BAHAMMAM, 2018).

Anormalidades neurotransmissoras

Anormalidades no metabolismo da serotonina e dopamina foram relatadas em alguns casos, e um desequilíbrio de neurotransmissores na via serotoninérgica ou dopaminérgica pode ser considerado. Todavia, não foram encontrados polimorfismos dos genes catecol-O-metiltransferase (COMT) ou triptofano hidroxilase associados à SKL. Em exame *post mortem*, um paciente demonstrou um pequeno locus ceruleus com pigmentação diminuída na substância negra. Imagens funcionais demonstraram

diminuição do potencial de ligação do transportador de dopamina em pacientes assintomáticos com SKL em comparação com pacientes controles. Mas no geral, esses achados não se mostraram suficientemente consistentes para sustentar uma hipótese patogênica envolvendo anormalidades desses neurotransmissores (DAUVILLIERS *et al*., 2002; ALSHAREEF; SMITH; BAHAMMAM, 2018).

Disfunção hipotalâmica

Uma disfunção intermitente no nível hipotalâmico-diencefálico foi sugerida devido à recorrência dos sintomas e a sintomas similares relatados em tumores hipotalâmicos e do terceiroventrículo, com efeitos em múltiplas funções, como sono, cognição, humor e memória. Isso é apoiado por estudos funcionais de imagem feitos durante os episódios que mostraram mudanças na atividade nas regiões talâmica e hipotalâmica, e nos lobos frontal e temporal (DAUVILLIERS *et al.*, 2002; KORNUM *et al*., 2015). A disfunção do lobo temporal poderia explicar a desrealização e a alteração da cognição, e o envolvimento do lobo frontal, a apatia e a desinibição. Já a hipersonia poderia ser explicada pelo envolvimento do tálamo e do hipotálamo (ARNULF; RICO; MIGNOT, 2012).

Alterações reversíveis em biomarcadores hipotalâmicos do líquido cefalorraquidiano (LCR) em um paciente típico com SKL foram relatadas, e reforçam a hipótese de que em alguns pacientes os episódios podem ser causados por alterações funcionais recorrentes do hipotálamo. Os biomarcadores de disfunção hipotalâmica (hipocretina-1, histamina e tele-metil-histamina) doLCR medidos em dois pacientes com SKL durante e entre os episódios revelaram baixos níveis de hipocretina-1 durante um episódio de hipersonia no paciente mais grave, e uma diminuição de42 % no outro paciente. As medições no LCR revelaram uma diminuição da histamina em dois episódios no paciente mais grave, sem alteração significativa no segundo paciente, e sem alteração nos níveis de tele-metil-histamina. De acordo com os resultados, a sonolência durante os episódios poderia estar ligada à possível diminuição temporária dos níveis de hipocretina-1 no LCR durante os episódios (LOPEZ *et al*., 2015; KORNUM *et al*., 2015).

Hipótese autoimune e inflamatória

Os frequentes relatos de uma infecção leve que precede o episódio sintomático inicial sugerem a possibilidade de uma etiologia infeciosa, embora os níveis

observados de marcadores inflamatórios, como proteína C reativa, contagem sérica de leucócitos e citocinas inflamatórias não tenham mostrado diferenças entre indivíduos afetados e não afetados e estavam dentro dos limites normais, durante e entre os episódios. Foram realizados exames *post mortem* do sistema nervoso central em quatro pacientes com SKL (dois casos primários e dois secundários). O córtex estava intacto em três desses pacientes, e um com SKL secundária a uma síndrome paraneoplásica apresentou infiltrados perivasculares na amígdala e no lobo temporal. Havia sinais agudos de encefalite inflamatória no tálamo e no hipotálamo em dois pacientes, inflamação leve em um paciente e nenhuma no último paciente. Os benefícios do lítio, que possui propriedades antiinflamatórias, e dos esteroides intravenosos na SKL podem constituir novas evidências que favorecem uma origem inflamatória do distúrbio (ARNULF; RICO; MIGNOT, 2012; SUM- PING; GUILLEMINAULT, 2016; ARNULF; GROOS; DODET, 2018).

Uma base autoimune da síndrome é sugerida pelo fato de os episódios iniciarem predominantemente durante a adolescência, serem muitas vezes precedidos por fatores infecciosos, traumatismo craniano ou ingestão de álcool, fatores que aumentam a permeabilidadeda barreira hematoencefálica, responsável pela promoção da passagem de anticorpos, e pelo padrão flutuante e recorrente dos sintomas. A predisposição judaica relatada anteriormente e os casos familiares ocasionais também podem ser relevantes, pois suportam um componente hereditário que pode predispor à doença autoimune. Uma associação com o antígeno leucocitário humano (HLA) DQB1*02 foi encontrada em um estudo publicado em 2002, em que os autores coletaram registros clínicos, polissonográficos, LCR, tomografia computadorizada e ressonância magnética e analisaram os polimorfismos genéticos de HLA-DQB1, triptofano hidroxilase e COMT em 30 pacientes não relacionados com SKL e suas famílias. Apenas a frequência alélica do HLA-DQB1*02 esteve significativamente aumentada em pacientes com SKL, mas este achado, no entanto, não foi replicado em estudos prospectivos, e nenhuma outra associação HLA-DRB1 /-DQB1 foi encontrada (DAUVILLIERS *et al*., 2002; AFOLABI-BROWN; MASON, 2018; ARNULF; GROOS; DODET, 2018; ALSHAREEF; SMITH; BAHAMMAM, 2018).

Kornum *et al*., (2015) realizaram um estudo para demonstrar que a SKL poderia ser causada por uma resposta imune anormal em indivíduos geneticamente suscetíveis, porém os níveis séricos de citocinas se mostraram normais, sugerindo que os episódios da SKL não são acompanhados por uma reação imune sistêmica

anormal. Embora infecções sejam gatilhos conhecidos para o início dos episódios, os patógenos envolvidos são altamente variáveis, e o início da SKL é muito rápido após a infecção para indicar uma resposta imune anormal, o que também pode sugerir que infecção e resposta imune são apenas fatores precipitantes da síndrome (ARNULF; RICO; MIGNOT, 2012).

Hipótese genética

Embora nenhum gene específico tenha sido implicado como causador da SKL, há algumas evidências que sugerem uma predisposição genética para a doença. Foi observada uma maior prevalência entre membros da família, com parentes de 1º grau dos indivíduos afetados possuindo um risco aumentado em 800 a 4.000 vezes de desenvolver a doença, além de um número significativo de casos familiares de SKL, totalizando 5 % dos casos em geral. A alta prevalência relativa da SKL na população judaica Ashkenazi sugere um efeito fundador. Além disso, os relatos de gêmeos monozigóticos que apresentaram a doença também sugerem a possibilidade de uma base genética (SUM-PING; GUILLEMINAULT, 2016; SUWAYRI; BAHAMMAM, 2017).

Em um artigo apresentado na recente reunião da *Associated Professional Sleep Societies* foi relatado que um estudo de Associação Genômica Ampla (GWAS), feito em 650 pacientes comSKL e comparado a 30.000 pacientes controles, revelou locos significativos em todo o genoma perto do gene TRANK1, o qual demonstrou estar associado ao transtorno bipolar. Este achado foi compreendido como uma sugestão de uma composição genética sobreposta parcialmente para esquizofrenia e SKL, que fornece suporte laboratorial para as mudanças de humor observadas durante o estado de hipersonia (GADOTH; OKSENBERG, 2017).

3.3. DEFINIÇÃO E CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

A SKL é uma desordem neuropsiquiátrica rara, caracterizada como uma hipersonia recorrente de origem central, composta por episódios reincidentes e remitentes de hipersonolênciasevera associados a distúrbios cognitivos, psiquiátricos e comportamentais, principalmente hiperfagia e hipersexualidade (ARNULF; RICO; MIGNOT, 2012; SUWAYRI, 2016; PAVLOVA; LATREILLE, 2019).

O diagnóstico da SKL baseia-se nos critérios da 3ª edição da Classificação Internacional de Distúrbios do Sono, com sua versão mais recente publicada em 2014 (ICSD-3, 2014). Para Arnulf *et al*. (2008b), o diagnóstico atualmente ainda é apenas clínico, e por isso da importância de pesquisar e conhecer os sintomas que

são específicos da doença.

Para caracterizar hipersonia periódica, o paciente deve apresentar no mínimo dois episódios recorrentes de sonolência excessiva, cada um com persistência de dois dias até cinco semanas de duração. Os episódios geralmente têm recorrência mais de uma vez ao ano, e ao menosuma vez a cada dezoito meses. Entre os episódios, o paciente mantém estado habitual de alerta, função cognitiva, comportamento e humor. Além da hipersonia periódica, o paciente deve apresentar pelo menos um dos seguintes sintomas durante os episódios: disfunção cognitiva, estado de percepção alterado, transtorno alimentar (anorexia ou hiperfagia) e comportamento desinibido (como hipersexualidade). Ademais, a hipersonolência e os sintomas associados não podem ser melhor explicados por outras desordens, como distúrbios médicos, neurológicos, psiquiátricos (especialmente o distúrbio bipolar) ou do sono, além da necessidade de excluir o uso de drogas ou medicamentos pelo paciente (ICSD-3, 2014).

3.4. ESTUDO EM NEUROIMAGEM

Imagens cerebrais de morfologia

A tomografia computadorizada e a ressonância magnética são normais ou podem apontar achados incidentais inespecíficos, não relacionados à doença. Medidas de substância cinzenta e branca foram semelhantes em 20 pacientes controles em comparação com 20 pacientes que apresentavam a SKL (ARNULF; GROOS; DODET, 2018).

Imagens cerebrais funcionais

Imagens cerebrais funcionais (SPECT) evidenciam áreas de hipoperfusão durante os episódios (hipotálamo, tálamo, assim como nos lobos temporal, frontal e, por vezes, parietal e occipital), que também podem persistir em um menor grau em períodos assintomáticos da SKL, em 50 % dos pacientes. Especificamente, em uma análise de grupo de 41 pacientes, a junção temporo-parietal, área envolvida na associação intermodal entre informações somatossensoriais, auditivas e visuais, se mostrou hipoperfundida durante os episódios, de maneira proporcional à intensidade da desrealização dos pacientes, sugerindo que essa área possa ser a causa dos sintomas de desrealização. Estudos usando cintilografia cerebral também lançaram nova luz sobre as regiões cerebrais afetadas durante os episódios e apontaram anormalidades generalizadas. Não houve áreas de hiperperfusão observadas durante

os episódios ou períodos assintomáticos (LAVAULT *et al*., 2015; ARNULF, 2015; AFOLABI-BROWN; MASON, 2018; ARNULF; GROOS; DODET, 2018).

Segundo Gadoth e Oksenberg (2017), em um recente estudo com SPECT feito em 25 pacientes que estavam em remissão ou em período assintomático, a hipoperfusão fronto-temporal foi encontrada em 48 % deles no período assintomático e em 56 % durante a remissão.

Um estudo feito com ressonância magnética funcional mostrou uma conectividade funcional significativamente menor entre a ponte e o campo ocular frontal em pessoas com SKL em comparação com pacientes saudáveis e não houve diferenças de conectividade envolvendo o tálamo. Com base nesses achados, os pesquisadores propuseram uma relação entre os distúrbios do sono encontrados na SKL e o controle cerebral dos movimentos oculares, que está relacionadoà atenção visual e à memória de trabalho (ENGSTRÖM; LANDTBLOM; KARLSSON, 2016).

Eletroencefalograma

Achados no EEG se mostraram normais durante episódios em apenas cerca de 30 % dos pacientes com SKL. A maioria dos pacientes apresentou lentificação inespecífica (difusa ou focal) nas atividades de fundo das frequências, com a frequência da banda alfa sendo desacelerada para cerca de 7-8 Hz. Ondas de baixa frequência e alta amplitude também ocorreram durante a vigília, especialmente nas regiões frontal ou frontotemporal bilateralmente e, frequentemente, os pacientes apresentaram surtos paroxísticos de ondas bissincrônicas, generalizadas, de 0,5 a 2,0 segundos e tensão moderada a alta de 5-7 Hz (ARNULF, 2015; AFOLABI-BROWN; MASON, 2018; ARNULF; GROOS; DODET, 2018).

Polissonografia

Foi realizado um estudo polissonográfico em 34 pacientes com SKL, em que 18 pacientesforam analisados durante período de hipersonolência, e 17 pacientes entre os episódios. Foi observado uma arquitetura de sono normal, exceto pela leve diminuição da latência do sono REM, e aumento do percentual no tempo total de sono durante os episódios em comparação com os períodos assintomáticos, no entanto esse aumento não se mostrou clinicamente significativo.

Houve aumento do tempo total de sono, mas diminuição da eficiência e despertares frequentes noestágio de sono N2. O teste de múltiplas latências do sono

não foi de grande auxílio, uma vez que seus achados não apresentaram correlação consistente com o início dos sintomas, em estudos prévios. Mas, em um relato, adolescentes com SKL demonstraram uma latência média de sono mais curta, bem como dois ou mais episódios de sono REM no início do sono durante uma recaída, em comparação com quando estavam assintomáticos (AFOLABI-BROWN; MASON, 2018).

Para Arnulf (2015), o monitoramento do sono não é muito útil para o diagnóstico da SKL. Pode ser difícil metodizar a monitorização do sono durante os primeiros dias de um episódio, uma vez que a duração e a estrutura do sono dependem do momento em que o teste é realizado, e os pacientes podem permanecer horas no leito com um ritmo de EEG alfa difuso alternando com estágio de sono N1 fragmentado. Além disso, o teste de múltiplas latências do sono pode conter latências curtas de início de sono e possuir início em períodos de sono REM, que se assemelham à narcolepsia em um terço a um sexto dos pacientes.

3.4. APRESENTAÇÃO CLÍNICA E CURSO DA DOENÇA

Formas clínicas

A SKL apresenta a forma típica, que inclui as formas primárias (clássicas) e secundárias, e a forma atípica. Na forma típica, os sintomas e o desenvolvimento da doença seguem padrões característicos, mas é considerada uma forma típica secundária quando sintomas neurológicos já se encontram presentes antes do primeiro episódio da síndrome e persistem entre os episódios, sendo observada em cerca de 10 % dos pacientes. A apresentação clínica da SKL é considerada como uma forma atípica se um dos principais sintomas é o oposto do classicamente descrito na síndrome (SHUKLA *et al*., 2008; LAVAULT *et al*., 2015; ARNULF, 2015; MIGLIS; GUILLEMINAULT, 2016; ENGSTRÖM; LATINI; LANDTBLOM, 2018).

SKL atípica foi definida como uma forma de distúrbio recorrente, em que hipersonia, hiperfagia e/ou hipersexualidade são substituídas, respectivamente, por insônia, anorexia e hipossexualidade. Em 2008, foram descobertos pacientes que apresentaram um distúrbio de sono episódico na forma de insônia ao invés de hipersonia, para o qual nenhuma outra causa pôde ser identificada e estava associado a outras características da síndrome, como episódios súbitos de início e de término, comprometimento da cognição, desrealização e hiperfagia. Além disso, ao contrário do que se acreditava, a anorexia mostrou-se comum durante os episódios. Em estudos feitos com 108 e 120 pacientes, 34 % e 39 % reportaram uma diminuição no

apetite alimentar, e 6 % e 9 % uma redução do apetite sexual, respectivamente. Alguns casos também são classificados como atípicos porque preenchem os critérios, mas possuem elementos incomuns, como: persistência de alguns sintomas entre os episódios, início atípico, episódios extremamente curtos e/ou flutuação de sintomas em um mesmo dia (SHUKLA *et al*., 2008; ARNULF *et al*., 2008a; LAVAULT *et al*., 2015; KUMAR *et al*., 2017).

A hipersonia associada à menstruação também se assemelha à SKL, apresentando hipersonia, problemas cognitivos e de humor associados ao período menstrual, no momento em siou imediatamente antes, e até mesmo ao puerpério, sendo considerada uma forma variante da SKL. Este subtipo é raro, e foram relatados apenas 18 casos na literatura, até 2016. Podem se diferir de outros pacientes com SKL pois sintomas de comprometimento cognitivo e desinibição são encontrados menos frequentemente, além de os episódios coincidirem com o período menstrual. Possui a vantagem de ser curável mediante um bloqueio completo do eixo hipotalâmico-hipofisário por meios contraceptivos (ARNULF *et al*., 2008b; GUILLEMINAULT; MIGLIS, 2014; ARNULF, 2015; SUM-PING; GUILLEMINAULT, 2016).

De acordo com Arnulf (2015), sintomas semelhantes aos da SKL também foram observados em associação com doenças genéticas ou de desenvolvimento, incluindo mosaicismo, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Asperger e retardo mental, acidente vascular cerebral ou hematoma cerebral pós-traumático, hidrocefalia, paraneoplasia, esclerose múltipla, encefalite autoimune e encefalite infecciosa grave.

A SKL foi dividida em três formas: leve, moderada e grave. A forma leve apresenta episódios de duração breve, de cerca de uma semana, que ocorrem de duas a três vezes por ano. Na forma moderada, os episódios são mais frequentes, e aparecem cerca de uma vez por mês, com duração média de sete a dez dias. Também pode ocorrer outro tipo de forma moderada, que acomete mais pacientes adultos que adolescentes ou crianças, com episódios que aparecem apenas de duas a três vezes por ano, mas em contrapartida são prolongados, com duração de três a seis meses. Na forma grave, os pacientes apresentam múltiplos episódios por ano, de quarenta a oitenta episódios, associados a alterações cognitivas e de humor de longo prazo (AFOLABI-BROWN; MASON, 2018).

Início dos episódios

Em metade dos casos, os episódios têm início de maneira abrupta, em poucas horas, e na outra metade, progressivamente, em poucos dias. São monofásicos na maioria dos pacientes, ou seja, com todos os sintomas presentes durante todo o episódio. Mais raramente o paciente pode apresentar episódios bifásicos, que consistem em uma fase de excitação, desinibição e, ocasionalmente, insônia por alguns dias, seguidos por um período prolongado de hipersonia, podendo ocorrer também da maneira inversa (ARNULF; GROOS; DODET, 2018).

O primeiro episódio geralmente começa dentro de poucas horas, e é acompanhado de extremo cansaço. Os pacientes geralmente conseguem identificar um evento desencadeante, como uma infecção na maioria dos casos (72 %), mas também privação de sono, ingestão de álcool, estresse mental ou traumatismo craniano. Outros possíveis fatores precipitantes menos comumente relatados incluem lactação, menstruação, anestesia e esforço físico inespecífico, assim como algumas vacinações, porém alguns pacientes não conseguiram indicar algum fator específico (ARNULF, 2015; AFOLABI-BROWN; MASON, 2018).

De acordo com Huang *et al.* (2012), um estudo de uma série de casos relatou que o primeiro episódio de SKL ocorre mais frequentemente durante os meses de outono (31,1 %) ou inverno (31,1 %), com um pico no mês de dezembro (14,8 %). Esse mesmo estudo também evidenciou que em 43 % dos casos uma infecção precedeu o início dos sintomas, ocorrendo de 3 a 5 dias antes, namaioria dos casos com manifestações semelhantes a uma gripe ou infecção de vias aéreas superiores, como bronquite aguda e bronquiolite.

Curso e evolução da doença

O curso da doença dura, em média, 15 anos. Os episódios tendem a se tornar menos frequentes e menos graves com o passar do tempo, a maioria cessando após os 30 anos de idade. Entretanto, alguns pacientes (principalmente aqueles com início de SKL antes dos 12 anos ou apósos 20 anos) ainda podem ter episódios depois dessa idade, e em casos mais raros pode haver recaídas tardias, por vezes mesmo após 10 a 15 anos sem ter apresentado nenhum episódio (ARNULF; GROOS; DODET, 2018).

Embora a maioria dos episódios tenha duração de 1 a 3 semanas, até 1/3 dos pacientes podem apresentar episódios prolongados que duram 30 dias ou mais. Em média, os episódios ocorrem a cada 3 meses. Em uma avaliação realizada em 2008

com 108 pacientes, observou-se aocorrência de 19 episódios de 12,5 dias de duração com intervalos de 5 a 7 meses, em média. O quadro é demasiado variável, e pode envolver episódios curtos (cerca de 7 dias) todos os meses, bem como episódios prolongados de até 6 meses. Eventualmente, alguns pacientes podem experimentar de 40 a 80 episódios sem evidência de cura, e possivelmente acompanhados de uma alteração cognitiva ou de humor a longo prazo. Geralmente, pacientes com curso de doença mais distendido tendem a ter episódios mais graves e frequentes. Eles possuem menor tempo de sono, comprometimento cognitivo maior e mais permanente, níveis elevados de ansiedade e agitação, e relatam maiores dificuldades de concentração quando do retorno às atividades diárias. A maior duração dos episódios foi associada com os seguintes fatores: início dos sintomas em pacientes maiores que 20 anos de idade, presença de hipersexualidade e ser do sexo masculino. Porém, de acordo com Alshareef, Smith e Bahammam (2018), pacientes do sexo feminino parecem vivenciar um curso mais longo da doença. Quando a SKL começa após os 20 anos, a chance de desaparecimento espontâneo da doença é muito mais baixa. A frequência e a duração dos episódios são imprevisíveis, mas pacientes que apresentaram episódios prolongados no início da síndrome usualmente continuam a ter episódios igualmente longos e durações mais extensas da doença (ARNULF *et al*., 2008a; ARNULF, 2015; MIGLIS; GUILLEMINAULT, 2016; ARNULF;GROOS; DODET, 2018).

Os episódios são geralmente alternados com grandes períodos assintomáticos, geralmente meses, com sono, cognição, humor e comportamento normais. Porém, segundo Uguccioni *et al.* (2016), os pacientes podem ter suas habilidades cognitivas prejudicadas persistindo mesmo durante os períodos assintomáticos, que independem da gravidade da doença. Eles possuem um menor raciocínio lógico, além de velocidade de processamento mental reduzida, menor atenção euma redução das estratégias de recuperação na memória episódica verbal. Funções executivas, habilidades visuoconstrutivas e memória não-verbal permanecem intactas. A memória episódica verbal imediata estava alterada em 37 % dos 149 pacientes de um estudo realizado entre 2007 e 2014. Após cerca de 1,7 anos de curso da doença, a velocidade do processamento permaneceu reduzida, a estratégia de recuperação na memória verbal episódica se agravou ainda mais, entretanto o raciocínio lógico e a atenção, previamente afetados, obtiveram uma melhora. Outros desempenhos cognitivos permaneceram inalterados (ARNULF; RICO; MIGNOT, 2012; UGUCCIONI *et al*.,

2016).

Apresentação clínica dos sintomas

Embora hipersonia, hiperfagia e hipersexualidade tenham sido inicialmente sugeridas como sintomas centrais da síndrome, constituindo uma tríade, elas ocorrem em conjunto apenas em cerca de 45 % dos casos. A SKL completa não mais inclui obrigatoriamente essa tríade, mas sim a tétrade composta de hipersonia, confusão mental, apatia e desrealização, que é geralmente encontrada em 100 % dos pacientes (ARNULF, 2015). Mas segundo Lavault *et al*. (2015), os sintomas mais comumente identificados são distúrbios do sono e comprometimento cognitivo (100 %), percepção alterada (95,8 %), distúrbios do comportamento alimentar (95 %), com aproximadamente a mesma proporção de pacientes comendo menos ou mais que o habitual) e apatia (94,1 %).

Frequentemente os pacientes também notam sintomas de despersonalização, sensação de *déjà vu* ou um estado de sonho, ou seja, como se estivessem vivendo fora de seus próprios corpos. Além disso, reportam uma diminuição da sensação de dor e temperatura, com relatos de alguns pacientes que se queimaram involuntariamente com água quente. Os pacientes também podem desenvolver comportamentos compulsivos, como lavar as mãos repetidamente e comer compulsivamente, consumindo grandes quantidades de comida e com uma predileção por doces. Porém, alguns pacientes podem exibir o comportamento oposto, comendo apenas quando extremamente necessário. Agressão e agitação são relatos comuns, principalmente se o paciente éimpedido de comer (GUILLEMINAULT; MIGLIS, 2014; MIGLIS; GUILLEMINAULT, 2016).

Hipersonia

A hipersonia é o sintoma cardinal da SKL, obrigatório para o diagnóstico clínico. Por essa razão, a maioria dos pacientes é diagnosticada com a síndrome em centros de estudo do sono. A duração do sono durante os episódios é extremamente prolongada, especialmente em adolescentes,com uma média de 18 horas por dia, com um desvio de 4 horas para mais ou para menos, por uma ou mais semanas. Os pacientes mostram-se irritados e até mesmo agressivos quando são acordados ou impedidos de dormir por alguma razão, e é difícil acordá-los quando estão no período sintomático da doença, mas podem despertar espontaneamente, principalmente para

comer. Esses episódios podem ocorrer durante o dia ou à noite, com quebra do ritmo circadiano, que pode exceder 24 horas e com possibilidade de múltiplos despertares ao longo da noite. A maioria experimenta um episódio maior de sono prolongado à noite, que termina por volta do meio-dia dodia seguinte, seguido por um cochilo longo e não reparador à tarde. Pode haver uma pequena janela de vigília e clareza ao fim do dia. Especialmente em episódios prolongados, os sintomas dosono mudam de uma franca hipersonia, durante os episódios iniciais, para uma extrema fadiga nosepisódios posteriores, com necessidade de repouso em lugar calmo e acompanhados por uma sensação como se estivessem na transição entre o sono e a vigília (ARNULF, 2015; ARNULF; GROOS; DODET, 2018).

Cerca de metade dos pacientes apresenta sonhos intensos e alucinações, mas a paralisia do sono mostrou-se rara. Os pacientes mencionam a grande frequência dos sonhos, que parecem mais reais que a experiência vivida quando em vigília, e muitos conseguem relatar a ocorrência de até 12 sonhos por noite (ARNULF, 2015).

Depois da ocorrência de vários episódios de hipersonia, os pacientes podem ter aquantidade de sono reduzida, mas ainda sentem a necessidade de se manter inativos e quietos. Pode haver uma insônia transitória ao final de um episódio. Estudos do sono demonstraram que, em estágios posteriores a um episódio, se puderem permanecer deitados, os pacientes com SKL passam grande parte do tempo em vigília, mas com os olhos fechados, em um estado mais similarà apatia que à sonolência, podendo apresentar dificuldade para permanecer dormindo ou iniciar o sono (ARNULF, 2015; MIGLIS; GUILLEMINAULT, 2016). Segundo Afolabi-brown e Mason (2018), embora o tempo que os pacientes permanecem deitados na cama seja frequentemente interpretado como se eles estivessem dormindo, a eficiência do sono é variável em cada paciente e seria necessária a realização de uma polissonografia para determinar os reais parâmetros do sono. Uma vez cessados os sintomas, um estado de alívio ou até mesmo de euforia pode intercorrer, mas o nível de alerta e de sono são geralmente normais entre os episódios (ARNULF, 2015; MIGLIS; GUILLEMINAULT, 2016).

Comprometimento cognitivo

A maioria dos pacientes com SKL relata anormalidades cognitivas durante os episódios, que incluem dificuldade de falar, ler, realizar mais de uma tarefa simultaneamente, tomar decisões, coordenar movimentos, orientar-se no tempo e

espaço, além de apresentarem lentificação e confusão mental e distúrbios de memória, incluindo amnésia. Quase todos os pacientes também relatam dificuldade de concentração (ARNULF, 2015; AFOLABI-BROWN; MASON, 2018; ARNULF; GROOS; DODET, 2018).

Os pacientes param de falar espontaneamente, não iniciam conversas e respondem com lentificação, geralmente monossilábicos ou utilizando apenas gemidos. A fala anormal foi relatadaem dois terços dos casos, e incluiu, em ordem de maior para menor frequência: lentificação para falar e compreender; uso de frases monossilábicas ou curtas, com vocabulário limitado; ausência de fala espontânea; linguagem confusa, incoerente, ininteligível; mutismo; perseverança verbal ou repetição de perguntas e linguagem infantil estereotipada (ARNULF *et al*., 2005; ARNULF; GROOS; DODET, 2018).

Os pacientes possuem episódios que podem ser marcados por dificuldade na realização demultitarefas ou até mesmo tarefas rotineiras. A diminuição do tempo de atenção resultou em um aumento dos erros à medida que as tarefas se tornaram mais difíceis. O raciocínio lógico tambémse mostrou reduzido, com diminuição do QI não-verbal. Em 2002, foram analisados 2 irmãos afetados com a SKL, uma menina de 13 anos e um menino de 15 anos. A menina classificou a presença de estímulos simultâneos durante os episódios como esmagadora, e o menino, apesar demanter resultados normais em testes de atenção, memória, linguagem e cálculo, precisou de constantes estímulos para cooperar com a análise (KATZ; ROPPER, 2002; AFOLABI-BROWN; MASON, 2018).

Os pacientes têm dificuldade em lembrar detalhes de eventos que aconteceram durante umepisódio anterior, e amnésia parcial ou completa pós-episódio é frequente. Em estudo realizado em 2008, apenas 13 % dos pacientes tiveram lembrança completa dos episódios, e os descreveramcomo se fosse um filme com lacuna de algumas cenas (ARNULF *et al*., 2008a; ARNULF, 2015; AFOLABI-BROWN; MASON, 2018).

O exame neurológico e os reflexos tendinosos profundos são normais. Os sistemas motores primário, sensitivo, extrapiramidal e cerebelar também estão normais, exceto em alguns casos depacientes que apresentam ataxia óptica durante os episódios. As quedas são raras, e os sistemas urinário e excretor são funcionais (ARNULF; GROOS; DODET, 2018).

Apatia

A apatia afeta todos os pacientes com SKL, e sua intensidade pode variar com o desenvolvimento da doença. Ao longo de um episódio, mostrou-se maior no início e menor perto do final, e em um mesmo dia, maior pela manhã e menor à noite. O adolescente costuma interromper suas atividades normais, como jogar videogame, ver amigos, arrumar-se ou até mesmo tomar banho, e em vez disso, permanece em seu quarto, deitado na cama e com preferência por ambientes escuros. Falar aparenta ser de grande esforço e tarefas diárias rotineiras são frequentemente executadas de maneira mecânica. O comportamento pode se tornar robótico, sem tomadas de iniciativa. Em conversa com médicos, os pacientes podem parecer exaustos, adormecidos, ou permanecer de olhos fechados. A entrevista com a família é de grande valor nesses casos (ARNULF; RICO; MIGNOT, 2012; ARNULF, 2015; ARNULF; GROOS; DODET, 2018; GROOS *et al*., 2018).

O escore de apatia, medido pela Escala de Apatia de Starkstein, foi de 32/40 em média, o que indica uma perda quase completa de autoativação ou atimormia, caracterizada pelo esvaziamento mental, que gera uma incapacidade de autoativar pensamentos ou autoiniciar ações. O escore de apatia foi maior nos pacientes durante os períodos sintomáticos em comparação aos assintomáticos, e foi equivalente ao escore dos pacientes controles saudáveis quando em períodos assintomáticos. As pontuações para a Escala de Avaliação de Apatia de Lille mostram mudanças nas dimensões de comportamento de "emoção", "curiosidade intelectual" e "iniciativa de ação", que contribuem para o estado apático. Esses resultados sugerem que a apatia pertence aos principais sintomas da SKL, juntamente com hipersonia, desrealização e anormalidade cognitiva (PEDROSO; SOUZA; TEIXEIRA, 2014; LAVAULT *et al*., 2015; ARNULF; GROOS; DODET, 2018).

A apatia pode ser considerada como uma saída comportamental que reflete uma falha cerebral do sistema de processamento que gera e controla os comportamentos voluntários que são direcionados a um objetivo. Pacientes apáticos apresentam redução da iniciativa verbal ou motora, com diminuição do comportamento voluntário e intencional, e também manifestam um rebaixamento afetivo, associado à perda da vontade e da motivação. Assim sendo, a apatia pode ser o resultado não apenas de um único mecanismo, mas sim do comprometimento de um ou vários processos necessários para gerar uma ação voluntária, como um deficit motivacional ou um comprometimento cognitivo. As formas mais intensas de apatia em doenças

neurológicas poderiam ser então, eventualmente, explicadas pela combinação de ambos os mecanismos de processamento, motivacional e cognitivo (PEDROSO; SOUZA; TEIXEIRA, 2014; ARNULF; GROOS; DODET, 2018).

Desrealização

A percepção do ambiente mostrou-se alterada em quase todos os pacientes, o que resulta em um sentimento importante de desrealização. É um dos sintomas mais específicos da SKL, porém não foi enfatizado nos primeiros relatos de casos, que colocaram o foco principalmente emhipersonia, hiperfagia e hipersexualidade. É um sintoma relatado com clareza pelos próprios pacientes, que descrevem a sensação de estarem observando a cena de uma perspectiva distante, às vezes superior, como se estivessem dentro de um sonho, em uma bolha, um vácuo, ou mesmo em uma desconexão mente-corpo. Além disso, relatam uma alteração na percepção de imagens, sons, cheiros, gostos, calor, frio e dor, que levou alguns pacientes, durante os episódios, a borrifarágua em seus rostos, contar os dedos e quebrar objetos, para testarem os seus próprios sentidos e o ambiente ao redor (ARNULF; RICO; MIGNOT, 2012; ARNULF, 2015; ARNULF; GROOS; DODET, 2018).

Alguns pacientes evitam olhar para o espelho, ou olham apenas de maneira fugaz, uma vez que a imagem refletida não parece a sua própria, ou aparenta um aspecto diferente, e, ao tomarem banho, a experiência também pode ser desagradável, pois alguns não são capazes de sentir com precisão a temperatura da água, ou veem a água tocando a pele mas não a sentem efetivamente, o que sugere uma dificuldade de integração das informações visuais, somestésicas e de temperatura (ARNULF; GROOS; DODET, 2018).

Segundo a escala de desrealização/despersonalização aplicada em estudo por Lavault *et al* (2015), o escore pontuado foi maior durante o período sintomático em comparação ao período assintomático da SKL, e mostrou-se equivalente ao dos pacientes controles saudáveis durante o período assintomático. Os itens da escala que obtiveram a pontuação mais alta foram: dificuldadeem focar a atenção, sentir a própria personalidade diferente e sentir-se como em um sonho. Pacientes que tiveram episódios mais longos vivenciaram mais a sensação de desconexão mente-corpo, além de agitação e ansiedade durante o período sintomático.

Hiperfagia e hipersexualidade

Antes da publicação das diretrizes internacionais de diagnóstico para classificação internacional de distúrbios do sono, em 2005, a hiperfagia e a hipersexualidade eram consideradas como critérios diagnósticos obrigatórios para SKL, sendo frequentemente citadas como sintomas característicos da doença. Mas, de acordo com estudos feitos em 2008 e 2012, foi observado a presença de hiperfagia em apenas 71 de 108 pacientes e em 17 de 30 pacientes, respectivamente, e hipersexualidade em 57 de 108 pacientes e em 15 de 30 pacientes, respectivamente. Além disso, alguns pacientes tiveram uma redução na ingesta de alimentos (37 de 108 pacientes em 2008 e 12 de 30 pacientes em 2012). Provavelmente, a prevalência dos dois sintomas foi superestimada em relatos de casos únicos. Em estudo realizado com 120 pacientes em 2015, hiperfagia e hipersexualidade foram vistos em 45 % e 39 % dos pacientes, respectivamente, e foram menos frequentes em comparação com os sintomas principais da síndrome (hipersonia, apatia, distúrbios cognitivos e desrealização). Em 39 % dos pacientes houve um decréscimo na ingesta de comida e em 9 % um decréscimo na sexualidade, possivelmente como consequência de apatia e fadiga (ARNULF; RICO; MIGNOT, 2012; LAVAULT *et al*., 2015).

Cerca de dois terços dos pacientes comem mais durante alguns episódios, às vezes de maneira compulsiva, e mostram uma predileção por sabores específicos que podem não ser característicos de sua dieta habitual. A hiperfagia é diferente da bulimia, pois não há indução de vômito ou tentativa de controle de peso corporal. Os pacientes tendem a ter amnésia em relação a esses episódios compulsivos de hiperfagia (ARNULF; RICO; MIGNOT, 2012; AFOLABI-BROWN; MASON, 2018).

Cerca de metade dos pacientes experimentam hipersexualidade durante os episódios, sendo um sintoma que afeta mais o sexo masculino que feminino, e frequentemente se manifesta com um aumento importante na demanda de parceiros sexuais ou do ato da masturbação. Comportamentos sexuais impróprios também podem ocorrer, como: expor ou tocar a própria genitália e se masturbar na presença dos pais ou médicos, usar linguagem sexual explícita ou tocar outras pessoas de maneira inapropriada (ARNULF; RICO; MIGNOT, 2012).

Sintomas autonômicos

Fotofobia, fonofobia, dor de cabeça e sudorese são frequentes, e segundo Arnulf *et al*. (2008b), podem ser observados em metade dos casos de SKL. Mas, de

acordo com uma revisão de literatura realizada recentemente em 2018, fotofobia e fonofobia são sintomas mais comumenteapresentados pelos pacientes, enquanto que dor de cabeça e sudorese, menos. Outros sinais autonômicos podem ocorrer, porém são mais raros, e incluem vermelhidão facial, retenção urinária, desordem da regulação térmica, pressão arterial anormalmente alta ou baixa, bradicardia ou taquicardia e respiração atáxica (ARNULF, 2015; ARNULF; GROOS; DODET, 2018).

Distúrbios psicológicos e psiquiátricos

Os distúrbios psicológicos e psiquiátricos são frequentes pelo menos no início da doença. Em geral, contrastam radicalmente com o comportamento habitual do adolescente ou adulto afetado. Em metade dos pacientes, mas com prevalência no sexo feminino, ocorre embotamento afetivo e humor deprimido, com ocorrência também de casos raros de pensamentos e tentativas desuicídio. Ansiedade é um sintoma relatado por cerca de 70 % dos pacientes, provavelmente resultante do medo de serem deixados sozinhos em casa ou no hospital, ou de saírem de casa, com vergonha de cruzarem com pessoas desconhecidas e uma sensação de estarem em um ambiente hostil (ARNULF *et al*., 2008b; ARNULF, 2015).

Também foram relatadas alterações comportamentais significativas nos pacientes durante os episódios, como: comportamento regressivo, ao utilizarem linguagem infantilizada, pularem todo o tempo e dormirem acompanhados da mãe; comportamento compulsivo, ao ouvirem a mesma música ou assistirem o mesmo vídeo repetidamente, ficarem batendo ou estalando os dedos e aplaudindo; comportamento antissocial, com alguns relatos de roubo e de ateamento de fogo, e comportamento agressivo, verbal ou físico, especialmente quando são impedidos de dormir, comcasos de pacientes que ameaçaram, espancaram ou morderam outras pessoas ou animais domésticos (ARNULF; RICO; MIGNOT, 2012; ARNULF, 2015; AFOLABI-BROWN; MASON,2018; ARNULF; GROOS; DODET, 2018).

Em um terço dos pacientes foi descrita a presença de alucinações leves e de curta duração (como o relato de cobras perto da cama e vozes ameaçadoras), e delírios paranoides, que envolviam ideias megalomaníacas ou de perseguição. Os episódios delirantes também são geralmente curtos, com duração de algumas horas a alguns dias, e cessam espontaneamente (ARNULF, 2015; GROOS *et al*., 2018).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Investigação geral

Entre as causas que explicam as dificuldades e erros de diagnóstico da SKL estão: a ampla variabilidade da idade de início dos episódios (com um espectro que varia de 4 a 82 anos de idade), a sobreposição com outras patologias e a difícil distinção com outros distúrbios, como depressão e doença bipolar. Algumas perturbações podem apresentar sintomas idênticos aos da SKL, sendo assim, excluir determinadas patologias é de fundamental importância, especialmente distúrbios orgânicos ou psiquiátricos mais graves e com prognósticos mais reservados, como intoxicação por drogas, distúrbios metabólicos e/ou endócrinos, estado epiléptico e neuroinfecção (LIMA; ZAGALO-CARDOSO, 2009; SUM-PING; GUILLEMINAULT, 2016; TUZIM *et al*., 2018).

A maioria dos pacientes com a suspeita de SKL deve ser submetida à uma investigação geral para confusão aguda e mudança súbita de comportamento, que inclui: triagem na urina ou no soro para descartar o abuso de substâncias ilegais, álcool e outras drogas; avaliação de possíveis endocrinopatias e doenças autoimunes; testes para doença de Lyme e porfiria intermitente; estudos de imagem, como ressonância magnética, para descartar trauma, tumor, doenças inflamatórias cerebrais, acidente vascular cerebral e esclerose múltipla, e EEG para excluir epilepsia do lobo temporal. Uma punção lombar é aconselhada para excluir encefalite, especialmente se houver presença de febre. Testes bioquímicos também devem ser realizados, como níveis séricos de amônia, para verificar encefalopatia hiperamonêmica, e níveis de folato, B12, carnitina, piruvato e lactato. Geralmente, estes testes e exames encontram-se normais na SKL, embora o EEG possa apresentar, durante um episódio, uma lentidão inespecífica generalizada ou focal em até 70 % dos casos (MIGLIS; GUILLEMINAULT, 2016; ARNULF; GROOS; DODET, 2018).

Segundo Lavault *et al*. (2015), o diagnóstico diferencial da SKL inclui, em sua maioria, os distúrbios psiquiátricos e, em menor frequência, os distúrbios neurológicos e do sono. A doença psiquiátrica é frequentemente o primeiro diagnóstico considerado e pode ser muito difícil de ser completamente excluído (MIGLIS; GUILLEMINAULT, 2016).

Distúrbios psiquiátricos

Episódios recorrentes de sonolência também são relatados no contexto de

transtornos psiquiátricos, como depressão e transtornos bipolares. A ocorrência simultânea de SKL e transtorno bipolar é possível, e as alterações cíclicas associadas podem representar desafios diagnósticos. A depressão atípica pode mimetizar as características da SKL e atrasar o diagnóstico. A desinibição que ocorre em pacientes com SKL também pode sobrevir em alguns adolescentes com transtorno de deficit de atenção e hiperatividade. Alucinações e delírios em um adolescente previamente hígido são sugestivos de psicose, e muitos deles são enviados para a ala psiquiátricaantes que se possa fazer um diagnóstico definitivo de SKL (AFOLABI-BROWN; MASON, 2018;ARNULF; GROOS; DODET, 2018).

Pacientes com SKL podem ter humor deprimido, anormalidade comportamental, ansiedade, hipersonia e cognição prejudicada, além de optarem por passar longos períodos no quarto, dormindo ou deitados no escuro, sintomas esses que podem ser observados também em vários transtornos depressivos e de humor. A diferença entre eles é a maneira como, na SKL, os sintomas surgem e desaparecem subitamente, e também a associação com sintomas comportamentais e cognitivos. Além disso, a sonolência associada a distúrbios de humor segue um padrão de alternância com períodos de insônia, enquanto que na SKL a insônia é breve, com duração de cerca de dois a três dias, e é vista somente no início ou final dos episódios. Um EEG anormal que apresenta lentificação em pacientes em vigília também é sugestivo de SKL (AFOLABI-BROWN; MASON, 2018; ARNULF; GROOS; DODET, 2018).

Por fim, diferentemente do que ocorre nos transtornos psicóticos, na SKL os delírios e as alucinações possuem aparecimento e desaparecimento repentinos, e cessam abruptamente na resolução do episódio, as crenças delirantes não persistem a longo prazo e há recorrência de sintomas após o paciente permanecer um ou muitos meses sem apresentar algum evento psicótico. Além disso, há presença de outras manifestações associadas aos sintomas psicóticos, como hipersonia, amnésia, lentidão e confusão mental (ARNULF; GROOS; DODET, 2018).

Distúrbios do sono

A sonolência excessiva que ocorre na SKL pode ter como diagnósticos diferenciais intoxicação por drogas ou outras substâncias, sono insuficiente, narcolepsia, hipersonia idiopática e apneia obstrutiva do sono, especialmente em pacientes que relatam roncos ou que tenham via aérea pequena, sugerida pelo exame

de narinas e orofaringe. Entretanto, em tais distúrbios do sono a sonolência excessiva ocorre diariamente e geralmente não é periódica ou recorrente, comona SKL, exceto em pacientes com hipersonia idiopática, em que o nível de sonolência também pode sofrer flutuações (SUM-PING; GUILLEMINAULT, 2016; ARNULF; GROOS; DODET, 2018).

Distúrbios neurológicos

Os pacientes com SKL, geralmente nos seus episódios iniciais, podem ser diagnosticados de maneira equivocada com distúrbios neurológicos, uma vez que determinadas patologias podem mimetizar alguns sintomas da SKL, como encefalite, encefalopatia hiperamonêmica, demência de corpos de Lewy, esclerose múltipla, trauma cranioencefálico, porfiria intermitente, doença de Lyme, epilepsia do lobo temporal e enxaqueca basilar. Os tumores de terceiro ventrículo também podem apresentar sintomas similares à SKL, pois produzem obstrução intermitente do fluxo ventricular, levando a distúrbios sensoriais e comprometimento do estado de alerta do paciente (AFOLABI-BROWN; MASON, 2018; ARNULF; GROOS; DODET, 2018).

Pacientes com síndrome do lobo frontal também apresentam distúrbios de alimentação, perseverança verbal e comportamento desinibido. A síndrome de Klüver-bucy, uma condição relacionada a lesões bilaterais do lobo temporal, pode também apresentar associação de hiperfagia e hipersexualidade. Entretanto, anormalidades estruturais são geralmente vistas em estudos de imagem nestes dois distúrbios, e os sintomas apresentados são contínuos, não são intermitentes como ocorre na SKL (AFOLABI-BROWN; MASON, 2018; ARNULF; GROOS; DODET, 2018).

TRATAMENTO

Estimulantes, incluindo modafinil, metilfenidato e anfetaminas, têm sido usados para tratamento durante os episódios sintomáticos, e podem ajudar a reduzir a duração do período sintomático da doença, mas não mostram efeitos na redução da taxa de recorrência dos episódios. Foi relatado que o modafinil reduziu a gravidade dos sintomas em alguns casos. Os estimulantes podem induzir agitação paradoxal se o paciente possuir predisposição a um comportamento hipomaníaco, especialmente se oferecidos perto do final de um episódio (MIGLIS; GUILLEMINAULT, 2016; AFOLABI-BROWN; MASON, 2018).

A eficácia do lítio no tratamento da SKL foi descrita em vários relatos de casos,

ajudandoa diminuir a frequência das taxas de recorrência e duração dos episódios, e ele tem sido usado como agente preventivo de episódios em alguns pacientes. No entanto, sua farmacoterapia requer, além de monitoramento rigoroso de seu nível no sangue, acompanhamento dos níveis de hormônio estimulante da tireoide (TSH) e creatinina nos pacientes, para que seja possível detectar precocemente as reações adversas do medicamento. Os efeitos colaterais associados ao lítio relatados foram polidipsia, diarreia e hipotireoidismo subclínico (MIGLIS; GUILLEMINAULT, 2016; AFOLABI-BROWN; MASON, 2018; TUZIM *et al.*, 2018).

Antipsicóticos têm sido utilizados para sintomas psicóticos prolongados na SKL, e há relatos de casos que indicam sucesso com risperidona e aripiprazol. Estabilizadores de humor e antiepiléticos também foram prescritos, incluindo ácido valpróico, carbamazepina, fenitoína, gabapentina, lamotrigina, antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptação de serotonina e inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina, além de agentes antivirais. Pacientes com sintomas refratários relataram resposta favorável com oxibato de sódio e acetazolamida. Em alguns relatos de casos, a carbamazepina ajudou na obtenção da remissão sustentada da SKL e apresentou menos efeitos colaterais quando comparada ao lítio. Embora alguns desses medicamentos tenham sido relatados como benéficos para o tratamento da SKL, não há acompanhamento a longo prazo dessas terapias (MIGLIS; GUILLEMINAULT, 2016; AFOLABI-BROWN; MASON, 2018).

Vários medicamentos têm sido utilizados no tratamento da SKL com resultados variados, mas a maioria das evidências é baseada em relatos e pequenos estudos de casos. Até o momento, não há ensaios randomizados controlados com placebo para o tratamento farmacológico da síndrome e é muito difícil realizá-los devido à raridade da doença (MIGLIS; GUILLEMINAULT, 2016; AFOLABI-BROWN; MASON, 2018).

Segundo Miglis e Guilleminault (2016), nenhum medicamento foi demonstrado como consistentemente eficaz para o tratamento da SKL, e com exceção de episódios de caráter mais grave, o melhor tratamento ainda é apenas o de suporte. Os pacientes devem ser aconselhados a manter uma rotina de sono saudável, e é importante mantê-los em segurança durante os episódios.Os pacientes devem manter-se em casa e não são autorizados a dirigir, devido à sonolência excessiva, percepção alterada e ao comportamento automatizado. Além disso, devem ser monitorados regularmente, e sintomas de depressão ou ansiedade devem ser atentamente controlados e tratados,

se presentes (AFOLABI-BROWN; MASON, 2018; TUZIM *et al*., 2018).

4. CONCLUSÃO

A SKL é uma doença rara que permanece difícil de diagnosticar, sendo o diagnóstico ainda essencialmente clínico, e de avaliar sua evolução e prognóstico. Contudo, métodos recentes de imagem funcional podem ajudar na investigação sobre as áreas acometidas e processos que contribuem para a ocorrência dos sintomas, e apontam uma disfunção cerebral maior que a esperada em pacientes sintomáticos, englobando tanto a área cerebral cortical quanto subcortical. Além disso, a presença de achados anormais de imagem ocorre além do período sintomático da doença, desafiando a ideia da SKL como doença autolimitada. Sabe-se atualmente que pode haver prejuízo permanente na memória de trabalho e no processamento visuo espacial, especialmente em pacientes que apresentam episódios mais longos (ARNULF, 2015; SUM-PING; GUILLEMINAULT, 2016; MIGLIS; GUILLEMINAULT, 2016).

A etiologia da SKL permanece desconhecida, mas a descoberta de uma possível predisposição judaica, de casos familiares e da associação com fatores infecciosos desencade antes sugerem uma causa multifatorial, com fatores ambientais atuando em indivíduos geneticamente suscetíveis. Esses fatores, juntamente com os sintomas flutuantes e recorrentes da síndrome, também são consistentes com a possibilidade de um mecanismo autoimune, no entanto, ainda não há evidências sólidas que suportem essa ideia (ARNULF, 2015).

Em relação à sintomatologia na SKL, os pacientes apresentam geralmente a tétrade composta por hipersonia, comprometimento cognitivo, apatia e desrealização, e o foco nessas características da síndrome pode melhorar o reconhecimento da doença e a pesquisa a respeito dasua etiologia e seu tratamento (ARNULF; RICO; MIGNOT, 2012).

A SKL possui ainda muitas lacunas quando se trata de etiologia, curso natural e tratamento, e a realização de mais pesquisas acerca da síndrome em sua totalidade faz-se necessária, além da promoção de ensaios clínicos randomizados e controlados em um número maior de indivíduos para determinar as melhores abordagens farmacológicas (AFOLABI- BROWN; MASON, 2018; TUZIM *et al*., 2018).

REFERÊNCIAS

AFOLABI-BROWN, Olufunke; MASON, Thornton B.a.. Kleine-Levin Syndrome. Paediatric Respiratory Reviews, [s.l.], v. 25, p.9-13, jan. 2018. Disponível em:<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1526054216301336?via%3Dihub>.

ALSHAREEF, Saad Mohammed; SMITH, Richard Mark; BAHAMMAM, Ahmed Salem. Kleine-Levin syndrome: clues to aetiology. Sleep And Breathing, [s.l.], v. 22, n. 3, p.613-623, 12mar. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29532411>.

American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders - Third Edition (ICSD-3). Darien (IL): American Academy of Sleep Medicine; 2014.

ARNULF, Isabelle. Kleine-Levin Syndrome. Sleep Medicine Clinics, [s.l.], v. 10, n. 2, p.151-161,jun. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26055863>.

ARNULF, Isabelle et al. Kleine–Levin syndrome: a systematic review of 186 cases in theliterature. Brain, [s.l.], v. 128, n. 12, p.2763-2776, 17 out. 2005. Disponível em: <https://academic.oup.com/brain/article/128/12/2763/420465>.

ARNULF, Isabelle *et al*. Kleine-Levin syndrome: a systematic study of 108 patients. Annals OfNeurology, [s.l.], v. 63, n. 4, p.482-493, abr. 2008a. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18438947>.

ARNULF, Isabelle et al. Le syndrome de Kleine-Levin. Revue Neurologique, [s.l.], v. 164, n. 8-9, p.658-668, ago. 2008b. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0035378708004426?via%3Dihub>.

ARNULF, Isabelle; RICO, Thomas J; MIGNOT, Emmanuel. Diagnosis, disease course, and management of patients with Kleine-Levin syndrome. The Lancet Neurology, v. 11, n. 10, p.918-928, out. 2012. Disponível em: <https://www.thelancet.com/pdfs/journals/laneur/PIIS1474- 4422(12)70187-4.pdf#articleInformation>.

ARNULF, I.; GROOS, E.; DODET, P.. Kleine–Levin syndrome: A neuropsychiatric disorder. Revue Neurologique, [s.l.], v. 174, n. 4, p.216-227, abr. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29606318>.

BILLIARD, Michel et al. Recurrent hypersomnia: A review of 339 cases. Sleep Medicine Reviews, [s.l.], v. 15, n. 4, p.247-257, ago. 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20970360>.

CRITCHLEY, M.; HOFFMAN, H. L.. The Syndrome of Periodic Somnolence and Morbid Hunger (Kleine-Levin Syndrome). Bmj, [s.l.], v. 1, n. 4230, p.137-139, 31 jan. 1942. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/1/4230/137>.

CRITCHLEY, Macdonald. PERIODIC HYPERSOMNIA AND MEGAPHAGIA IN ADOLESCENT MALES. Brain, [s.l.], v. 85, n. 4, p.627-656, 1962. Disponível em: <https://academic.oup.com/brain/article-abstract/85/4/627/265341?redirectedFrom=fulltext>.

DAUVILLIERS, Y. et al. Kleine-Levin syndrome: An autoimmune hypothesis based on clinicaland genetic analyses. Neurology, [s.l.], v. 59, n. 11, p.1739-1745, 10 dez. 2002. Disponível em: <https://n.neurology.org/content/59/11/1739>.

ENGSTRÖM, Maria; LANDTBLOM, Anne-marie; KARLSSON, Thomas. New hypothesis on

pontine-frontal eye field connectivity in Kleine-Levin syndrome. Journal Of Sleep Research, [s.l.],v. 25, n. 6, p.716-719, 27 maio 2016. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jsr.12428>.

ENGSTRÖM, Maria; LATINI, Francesco; LANDTBLOM, Anne-marie. Neuroimaging in the Kleine-Levin Syndrome. Current Neurology And Neuroscience Reports, [s.l.], v. 18, n. 9, p.1-9, 21 jul. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30030664>.

GADOTH, Natan; OKSENBERG, Arie. Kleine–Levin syndrome; An update and mini-review. Brain And Development, [s.l.], v. 39, n. 8, p.665-671, set. 2017. Disponível em: <https://www.brainanddevelopment.com/article/S0387-7604(17)30107-9/fulltext>.

GROOS, Elisabeth et al. Emerging psychiatric disorders in Kleine-Levin syndrome. Journal OfSleep Research, [s.l.], v. 27, n. 5, p.1-12, 14 abr. 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jsr.12690>.

GUILLEMINAULT, Christian; MIGLIS, Mitchell. Kleine-Levin syndrome: a review. Nature And Science Of Sleep, [s.l.], p.19-26, jan. 2014. Disponível em: <https://www.dovepress.com/kleine-levin-syndrome-a-review-peer-reviewed-fulltext-article-NSS>.

HUANG, Yu-shu et al. Relationship between Kleine-Levin Syndrome and Upper RespiratoryInfection in Taiwan. Sleep, [s.l.], v. 35, n. 1, p.123-129, jan. 2012. Disponível em: <https://academic.oup.com/sleep/article/35/1/123/2453854>.

KATZ, Joshua D.; ROPPER, Allan H.. Familial Kleine-Levin Syndrome. Archives Of Neurology,[s.l.], v. 59, n. 12, p.1959-1961, 1 dez. 2002. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12470186>.

KORNUM, Birgitte Rahbek et al. Serum cytokine levels in Kleine–Levin syndrome. Sleep Medicine, [s.l.], v. 16, n. 8, p.961-965, ago. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26116465>.

KUMAR, Saurabh et al. Atypical Kleine–Levin syndrome: An elusive entity?. Journal Of Family Medicine And Primary Care, [s.l.], v.6, n. 1, p.161-163, 2017. Disponível em: <http://www.jfmpc.com/article.asp?issn=2249-4863;year=2017;volume=6;issue=1;spage=161;epage=163;aulast=Singh>.

LAVAULT, Sophie et al. Kleine-Levin syndrome in 120 patients: Differential diagnosis and longepisodes. Annals Of Neurology, [s.l.], v. 77, n. 3, p.529-540, 4 fev. 2015. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ana.24350>.

LIMA, Dênio; ZAGALO-CARDOSO, José Antônio. História natural da síndrome de Kleine-Levin: revisão e discussão. Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul, [s.l.], v. 31, n. 3, p.1-10, 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-81082009000400003&lang=pt>.

LOPEZ, Régis et al. Preliminary results on CSF biomarkers for hypothalamic dysfunction inKleine–Levin syndrome. Sleep Medicine, [s.l.], v. 16, n. 1, p.194-196, jan. 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1389945714004237?via%3Dihub>.

MIGLIS, Mitchell G.; GUILLEMINAULT, Christian. Kleine-Levin Syndrome. CurrentNeurology And Neuroscience Reports, [s.l.], v. 16, n. 6, p.1-6, 2 maio 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27137943>.

PAVLOVA, Milena K.; LATREILLE, Véronique. Sleep Disorders. The American Journal OfMedicine, [s.l.], v. 132, n. 3, p.292-299, mar. 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002934318309446.

PEARCE, J.m.s.. Kleine–Levin Syndrome: History and Brief Review. European Neurology, [s.l.],v. 60, n. 4, p. 212-214, 2008. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/FullText/148694#>.

PEDROSO, Vinicius Sousa Pietra; SOUZA, Leonardo Cruz de; TEIXEIRA, Antônio Lúcio. Síndromes neuropsiquiátricas associadas a acidentes vasculares encefálicos: revisão de literatura. Jornal Brasileiro de Psiquiatria, [s.l.], v. 63, n. 2, p.165-176, jul. 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jbpsiq/v63n2/0047-2085-jbpsiq-63-2-0165.pdf>.

PERAITA-ADRADOS, Rosa *et al*. Monozygotic Twins Affected with Kleine-LevinSyndrome. Sleep, [s.l.], p.595-596, 1 maio 2012. Disponível em: <https://academic.oup.com/sleep/article/35/5/595/2595924>.

RAMDURG, Santosh. Kleine-Levin syndrome: Etiology, diagnosis, and treatment. Annals OfIndian Academy Of Neurology, [s.l.], v. 13, n. 4, p.241-246, 2010. Disponível em: <http://www.annalsofian.org/article.asp?issn=0972-2327;year=2010;volume=13;issue=4;spage=241;epage=246;aulast=Ramdurg>.

SHAREEF, Saad M. Al et al. The clinical characteristics of Kleine–Levin syndrome according toethnicity and geographic location. International Journal Of Neuroscience, [s.l.], v. 128, n. 9, p.842-848, 20 fev. 2018. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00207454.2018.1437037.

SHUKLA, Garima et al. Atypical Kleine–Levin syndrome: Can insomnia and anorexia be featurestoo?. Sleep Medicine, [s.l.], v. 9, n. 2, p.172-176, jan. 2008. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1389945707001190>.

SUM-PING, Oliver; GUILLEMINAULT, Christian. Kleine-Levin Syndrome. Current Treatment Options In Neurology, [s.l.], v. 18, n. 6, p.1-9, 13 abr. 2016. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11940-016-0409-2>.

SUWAYRI, Saad Al. Kleine-Levin syndrome. Familial cases and comparison with sporadiccases. Saudi Medical Journal, [s.l.], v. 37, n. 1, p.21-28, 1 jan. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26739970>.

SUWAYRI, Saad M. Al; BAHAMMAM, Ahmed S.. The “Known Unknowns” of Kleine-Levin Syndrome. Sleep Medicine Clinics, [s.l.], v. 12, n. 3, p.345-358, set. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28778233>.

TUZIM, Kamila et al. Kleine-Levin Syndrome: aetiology and pathogenesis, symptoms, diagnosisand treatment.. Journal Of Education, Health And Sport, Bydgoszcz, v. 8, n. 8, p.658-666, ago. 2018. Disponível em: <https://zenodo.org/record/1343957#.XNglM-tKj-Y>.

UENO, Taro et al. Monozygotic twins concordant for Kleine-Levin syndrome. Bmc Neurology,[s.l.], v. 12, n. 1, p.1-4, 30 maio 2012. Disponível em: <https://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2377-12-31>.

UGUCCIONI, Ginevra et al. Long-Term Cognitive Impairment in Kleine-Levin Syndrome. Sleep,[s.l.], v. 39, n. 2, p.429-438, 1 fev. 2016. Disponível em: <https://academic.oup.com/sleep/article/39/2/429/2418019>.

CAPÍTULO 08

COVID-19 AND HEART: RELATIONSHIP OF CARDIAC TROPISM OF THE NEW CORONAVIRUSIN AFFECTED PATIENTS

Felipe Mateus de Lima e Silva
Medical student
Pacific University – Paraguay
E-mail: felipemateus98@gmail.com

Izabela Gonzales Tassara
Medical student
Adamantina University Center (UNIFAI) – Brazil
E-mail: izabela.tassara@fai.com.br

José Eduardo Guimarães Casaca
Medical student Pacific University - Paraguay
E-mail: eduardogcasaca@gmail.com

Maria Carolina Guimarães Casaca
Medical student
Adamantina University Center (UNIFAI) - Brazil
E-mail: casaca.mariacarolina@fai.com.br

Nathalia Yuri Tanaka Okabayashi
Medical student
Adamantina University Center (UNIFAI) - Brazil
E-mail: nathalia.okabayashi@fai.com.br

ABSTRACT: At the end of a year 2019, an epidemic began in China, causing a severe respiratory syndrome, and in the months of March considered a pandemic. A family of this virus, however, has been known in the scientific community since 2002, since SARS. Among the severe forms of the disease, there is an intense systemic inflammatory response caused by COVID-19 that can cause cardiac injuries. In view of this, the global impact caused by the epidemic of the new coronavirusassociated with the cardiac manifestations triggered by it has become necessary to carry out studies, aiming to better establish this relationship. Therefore, a bibliographic review was carriedout in different databases such as Scielo and PubMed, using the descriptors "COVID-19", "new coronavirus". How results were found several researches were carried out after the evidence of influencing SARS-COV-19 on the cardiovascular system, including some published materials, which show cases of heart failure initiated in infarction, myocardial infarction, myocardium and cardiac arrest present in patients infected with COVID - 19. In view of the current world scenario that presents a pandemic, patients with previous comorbidities, especially cardiovascular and metabolic diseases, are at a higher risk of developing a serious disease and this requires more frequent monitoring and follow-up under heart failure.
.

KEYWORDS: COVID-19, Myocardium, Cardiovascular system.

RESUMO: No final de um ano 2019, uma epidemia começou na China, causando uma grave síndrome respiratória, e nos meses de Março foi considerada uma pandemia. Uma família deste vírus, porém, é conhecida na comunidade científica desde 2002, desde a SRA. Entre as formas graves da doença, existe uma intensa resposta inflamatória sistémica causada pela COVID-19 que pode causar lesões cardíacas. Perante isto, o impacto global causado pela epidemia do novo coronavírusassociado às manifestações cardíacas por ele desencadeadas tornou-se necessário para a realizaçãode estudos, com o objectivo de melhor estabelecer esta relação. Assim, foi realizada uma revisão bibliográfica em diferentes bases de dados, tais como Scielo e PubMed, utilizando os descritores "COVID-19", "novo coronavírus". Como foram encontrados os resultados de várias investigaçõesforam realizadas após a evidência de influenciar a SRA-COV-19 no sistema cardiovascular, incluindo alguns materiais publicados, que mostram casos de insuficiência cardíaca iniciada em enfarte, enfarte do miocárdio, miocárdio e paragem cardíaca presentes em doentes infectados com COVID - 19. Tendo em conta o actual cenário mundial que apresenta uma pandemia, os pacientescom comorbilidades anteriores, especialmente doenças cardiovasculares e metabólicas, correm um risco mais elevado de desenvolver uma doença grave e isto requer uma monitorização e acompanhamento mais frequentes sob insuficiência cardíaca.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19, Miocárdio,Sistema Cardiovascular.

1. INTRODUCTION

The coronavirus, which causes COVID-19, is a single-stranded RNA virus with a high capacity for mutation and recombination[1]. In December 2019 in the city of Wuhan in China, therewas a new outbreak of the virus that quickly took over the globe, prompting the World Health Organization (WHO) to declare a state of international emergency on January 31, 2020[2].

The clinical picture of COVID-19 is similar to that of other respiratory viruses, namely, fever, generally dry cough, fatigue, and, in severe cases (5 %), dyspnea, pulmonary bleeding, severe lymphopenia, and renal failure. Symptoms are mild in 80 % of cases. Diagnosis of symptomatic cases should be confirmed by testing for the virus via polymerase chain reaction (PCR) of a nasal swab[3,4]. Besides recent data report that the virus can affect the cardiovascular system through several manifestations such as myocardial injury, heart failure, Takotsubo syndrome, arrhythmias, myocarditis and shock[5].

The COVID-19 infection can cause a systemic inflammatory response that results in cardiac injury which leads to an increase of troponin, D-dimer, procalcitonin, C-reactive protein, ferritin and NT-proBNP[6,7]. According to Guo et al, elevated levels of troponin is associated with markedly higher mortality when compared with patients with normal levels of troponin, respectively 59,6 % against 8,9 %. Besides patients with elevated troponin present longer prothrombin time, higher withe blood cells and neutrophil counts, lower lymphocyte count, shorteractivated partial thromboplastin time and significant higher level of D-dimer[8,9].

2. OBJECTIVE AND METHODOLOGY

The objective of this bibliographic review is to establish the capacity of the new coronaviruses to infect cardiac cells and in this way lead to cardiovascular problems, thus, aimingto reach the established objectives, we carried out a review of studies in the area, through a thorough bibliographic search in different databases as Scielo and PubMed, using the descriptors/keywords: "COVID-19", "new coronavirus", "heart disease and the new coronavirus","COVID-19 and cardiovascular system". Therefore, original articles, bibliographic reviews, guidelines and manuals, dissertations and theses were selected.

3. RESULTS AND DISCUSSION

The interaction between the new coronavirus and the cardiovascular system has been proven and published materials show that cases of acute onset heart failure, myocardial infarction, myocarditis and cardiac arrest are present in patients infected with this virus. In addition, it is also mentioned that cases of damage to myocardial tissue have been found, generating an increase in troponin I, acute cardiac damage, shock and arrhythmia[6].

The damage to the cardiovascular system is believed to be multifactorial and related to the imbalance triggered by high metabolic demand and low cardiac reserve, in addition to systemic inflammation and thrombogenesis process, and also by direct damage to the myocardium, which occurs in patients who have cardiovascular risk factors or previous cardiovascular disease[10]. Thus, it is concluded that the disease caused by the new coronavirus has a worse prognosis in patients who already have some cardiovascular comorbidity[8].

A study published by Strabelli e Uip, 2020 corroborates the information citing that the comorbidities present most frequently in patients who died were arterial hypertension, diabetes mellitus, cardiovascular disease and age over 70 years. Therefore, it is noted that patients with hospitalized cardiovascular problems have an increased risk of death when compared to those previously cleaned[9].

In addition, it is possible to mention that cardiac injury seems to be a prominent feature of the disease, occurring in up to 30 % of hospitalized patients and contributing to 40 % of deaths. Cardiovascular complications to be mentioned are myocardial injury, arrhythmias, myocarditis, heart failure and shock[10].

Such information is confirmed by the fact that in the systemic inflammatory response triggered in infections by the new coronavirus, an increase in cytokines that are related to cardiovascular injuries is noted. In addition, there is an increase in troponin, along with D-dimer, ferritin, interleukin-6 (IL-6), lactic dehydrogenase (DHL), C-reactive protein, procalcitonin and leukocyte count[10].

In severe acute respiratory syndrome (SARS), infection of host cells occurs through ACE2 receptors, expressed in the heart and lungs in large quantities and for this reason, leads to COVID-19-related pneumonia, which can also trigger acute myocardial injury and chronic damage to the cardiovascular system. Therefore, it is noted that due to the systemic inflammatory response mentioned, associated with immunological disorders, there is an increase in cardiovascular symptoms. Thus,

patients who previously had cardiovascular diseases and who become infected with the new coronavirus have a more reserved prognosis, and should therefore receive greater protection and attention to the cardiovascular system during the treatment of COVID-19[8].

As demonstrated, SARS-CoV infection can negatively affect the function of ACE2, whichin turn can contribute to some of the disease pathologies, given the ability of viruses to usurp cell surface peptidases and the prevalence of ACE in cardiac tissues, respiratory and others. When ACE2 was overexpressed in non-permissible human cells for viral infection, the entry and replication of SARS-CoV was facilitated; this process was blocked by an ACE2 antibody. In addition to the tissue distribution of ACE2 showing some correlation with the SARS-CoV infection sites and the disease pathology, another zinc peptidase, aminopeptidase N (APN), acts as a receptor for other coronaviruses. Again, with this receptor, its distribution can be correlated with the sites of infection, although APN and ACE2 do not have discernible sequence homology and show a different membrane topology. An example of this is the presence of APN that constitutes> 5 % of the membrane protein at the edge of the renal brush[11].

SARS-CoV-2 and MERS-CoV have similar pathogenic mechanisms and the myocardial damage caused by infection with these viruses increases the complexity of treating the patient. Myocardial injury associated with SARS-CoV-2 occurred in 5 of the first 41 patients diagnosed with COVID-19 in Wuhan, which manifested themselves mainly as an increase in cardiac troponinI levels. In this study, four of the five patients with myocardial injury were admitted to the intensive care unit (ICU), which indicates the serious nature of the myocardial injury in patients with COVID-19[11]. In another report of 138 patients with COVID-19 in Wuhan, 36 patients with severe symptoms were treated in the ICU. The levels of biomarkers of myocardial injury were significantly higher in patients treated in the ICU than in those not treated in the ICU[12], corroborating that the cardiac affection increases the severity of the patient's clinical condition.

4. CONCLUSION

In view of the current pandemic, we know that patients with cardiovascular and metabolicdiseases are at increased risk of infection and of developing the severe form of COVID-19, which requires monitoring and follow-up of acute heart failure. Cardiovascular outcome is a real possibility in the clinical experience of the new coronavirus pandemic and it is possible to mentionthat cardiac injury seems to be a

prominent feature of the disease, occurring in up to 30 % of hospitalized patients and contributing to 40 % From deaths, leading to heart involvement, to casesof acute heart failure that has been identified as one of the main sources of secondary complications, clinical signs should always guide us to advance in these possibilities, in addition to keeping alert to myocarditis.

This virus is potentially serious and has a high propagation rate. As it is a disease still underinvestigation, current data comes from retrospective studies and should be interpreted with caution. However, heart involvement, leading to acute heart failure, has been identified as one ofthe main sources of secondary complications, with a reserved result, without specific therapy for treatment, only the classic follow-up of acute heart failure that demonstrates the need for special attention to patients in the risk group and the importance of proper management of cardiovascularcomplications, with rapid identification and implementation of appropriate treatment.

REFERENCES

Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. JAMA Cardiol [Internet]. 2020 Mar 27 [cited 2020 Jun 22]; Availablefrom: https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2763846

Casaca MCG, Casaca JEG, Cordes MEG, Cordes MFG, Cordes MGG, Bellini MZ. Comparação de dados de infecções e mortes pelo novo Coronavírus de diferentes países do mundo com os dados brasileiros desde o primeiro infectado até o final da primeira quinzena de Abril de 2020. Braz J Health Rev. 2020;3(2):3434–54.

Dimmock CM, Spann KM, Cowley JA, Walker PJ. Gill-associated virus of Penaeus monodon prawns: an invertebrate virus with ORF1a and ORF1b genes related to arteri- and coronaviruses. J Gen Virol. 2000 Jun 1;81(6):1473–84.

Rivas DAG. A propósito del Coronavirus- COVID 19 ¿Que pasa con el sistema cardiovascular? :5.

Strabelli TMV, Uip DE. COVID-19 e o Coração: COVID-19 e o Coração. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2020 [cited 2020 May 18]; Available from: http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/aop/2020/AOP_2020-0209.pdf

Costa JA, Silveira J de A, Santos SCM dos, Nogueira PP. Implicações Cardiovasculares em Pacientes Infectados com Covid-19 e a Importância do Isolamento Social para Reduzir a Disseminação daDoença. Arq Bras Cardiol. 2020 May 22;114(5):834–8.

Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomesof Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol [Internet]. 2020 Mar 27 [cited 2020 Jun 22]; Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2763845

Ferrari F. COVID-19: Dados Atualizados e sua Relação Com o Sistema Cardiovascular. Arq BrasCardiol [Internet]. 2020 May 8 [cited 2020 Jun 22]; Available from: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2020005007206&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt

Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. N Engl J Med. 2020 Jun 18;382(25):e102.

Abu-Rustum RS, Akolekar R, Sotiriadis A, Salomon LJ, Costa FDS, Wu Q, et al. ISUOG Consensus Statement on organization of routine and specialist obstetric ultrasound services in context of COVID-19. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. 2020;55(6):863–70.

Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet. 2020 Feb;395(10223):497–506.

Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S-D, Jin H-J, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. Mil Med Res. 2020 Dec;7(1):11.

CAPÍTULO 09

O PAPEL DO ENFERMEIRO NA PREVENÇÃO DE INFECÇÃO NO SÍTIO CIRÚRGICO

Thaís Aline Lourenço Fonseca Lauria
Mestre em Enfermagem
Instituição: Centro Universitário Augusto Motta
Endereço: Estrada Lameirão Pequeno, n. 999 casa 29, Campo Grande/RJ
E-mail: thaisrodrigo@yahoo.com.br

Marcela Teixeira de Souza
Acadêmica de Enfermagem do Centro Universitário Augusto Motta
Endereço: Rua Engenheiro Orlando Barboza N. 132 Apt. 2020 Campo Grande/RJ
E-mail: marceelateiteeixeira@gmail.com

Caroline Rodrigues Monzato de Oliveira
Especialista em segurança do paciente - ENSP- FIOCRUZ
Endereço: Rua Elias Mitre N. 54 Santa Eugenia- Nova Iguaçu/RJ
E-mail: carolinemonzato@gmail.com

Aline Honorato de Freitas
Enfermeira especialista em Oncologia
Endereço: Rua General Sezefredo n. 310 Apt. 305 Realengo/Rio de Janeiro
E-mail: enfaline.honorato@gmail.com

Simone Carneiro Freitas
Enfermeira Especialista em Neonatologia e Pediatria - Centro Universitário Celso Lisboa
Endereço: Rua Almerinda de Castro N. 180 bl. 14 Apt. 202 Campo Grande
E-mail: enfa.sifreitas@hotmail.com

RESUMO: Introdução: Trata-se de uma revisão de literatura que aborda a temática Prevenção de Infecção do Sítio Cirúrgico frente as ações do Enfermeiro. Questão Norteadora: Como o enfermeiro deve atuar na Prevenção da Infecção no Sítio Cirúrgico? Objetivo: o papel do enfermeiro na Prevenção da Infecção no Sítio Cirúrgico. **Metodologia**: Levantamento bibliográfico visando a busca de dados sobre a atuação do enfermeiro na prevenção da infecção no sítio cirúrgico. Coleta de dados nas bases de dados da Biblioteca Virtual de saúde e *google* acadêmico, utilizando os descritores: Prevenção, Infecção no Sítio Cirúrgico e Enfermagem Perioperatória. Constituiu-se na análise minuciosa de seis artigos, que atenderam os critérios de inclusão da pesquisa. **Resultados**: Há necessidade do enfermeiro no controle da infecção no período perioperatório para diminuir os efeitos adversos. Todavia, com o aumento da demanda, a falta de atualização e qualificação e escassez de mão de obra, podem atuar diretamente na inobservância de algumas práticas. Conclui-se que um cuidado embasado em conhecimentos teóricos, protocolos, relacionamento interpessoale amparo humanizado e individualizado, são iniciativas imprescindíveis para diminuir danos ao paciente cirúrgico e proporcionar uma assistência qualificada.

DESCRITORES: Infecção de Sítio Cirúrgico, Prevenção e Enfermagem

Perioperatória.

ABSTRACT: Introduction: This is a literature review that addresses the theme Prevention of Infection of the Surgical Site in front of the actions of the Nurse. Guiding Question: How should the nurse act in the Prevention of Infection in the Surgical Site? Objective: The role of the nurse in the Prevention of Infection in the Surgical Site. Methodology: Bibliographic survey aiming at the search of data about the nurse's performance in the prevention of infection in the surgical site. Data collection in the Virtual Health Library databases and academic google, using the descriptors: Prevention, Infection in the Surgical Site and Perioperative Nursing. It was constituted in the thorough analysis of six articles, which met the criteria for research inclusion. Results: There is a need of the nurse to control the infection in the perioperative period to reduce the adverse effects. However, with the increase of the demand, the lack of updating and qualification and scarcity of manpower, they can act directly in the non-observance of some practices. It is concluded that a care based on theoretical knowledge, protocols, interpersonal relationship and humanized and individualized support are essential initiatives to reduce damage to the surgical patient and provide qualified assistance.

DESCRIPTORS: Surgical Site Infection, Prevention and Perioperative Nursing.

1. INTRODUÇÃO

Trata-se de uma revisão de literatura que aborda a temática Prevenção de Infecção no Sítio Cirúrgico. Para pronunciar tal assunto é fundamental descrever a ação do enfermeiro nos diferentes tempos cirúrgicos, tais são: pré, trans e pós operatório.

As Infecções do Sítio Cirúrgico (ISC) são infecções decorrentes de alguma adversidade devido a um processo cirúrgico, podendo ser diagnosticadas em 30 dias ou até 3 meses após a realização do procedimento, dependendo do tipo de procedimento (SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA BRASILEIRA, 2014). Infelizmente, mostra-se recorrente o aumento do número de casos de pacientes que adquirem algum tipo de infecção de sítio cirúrgico, evidenciando ainda que tais são adquiridas em maior proporção em ambientes hospitalares. Posto isso, é evidente a ocorrência gradualmente menor das medidas de segurança por parte dos profissionais de saúde.

Logo, é de extrema importância a busca de segurança ao cliente e a redução de possíveis complicações referentes a procedimentos cirúrgicos. Sendo assim, todas as instituições de saúde devem abordar essa questão, tendo como objetivo a implementação da cultura de segurança com iniciativas como: utilização de protocolos, abordagens sobre o tema em lugares visíveis, incentivo aos profissionais em relatar erros presenciados ou cometidos como forma de aprimorar e melhorar o processo de trabalho ao invés do ato punitivo, palestras mensais com fundamentos embasados nas atualizações recentes e grupos de especialistas dispostos a debater opiniões com os trabalhadores com a finalidade de trabalharem juntos. Desse modo, poderiam ser significantes iniciativas para a diminuição de danos, queda dos riscos de mortalidade e morbidade, recidivas ao hospital e consequentemente a redução dos custos hospitalares (OLIVEIRA, 2016).

Uma problemática vivenciada pelos trabalhadores da área é o acúmulo de tarefas, devido a falta de mão de obra, a extensa quantidade de tarefas e a responsabilidade destas. Uma prática que poderia ter grande impacto é o uso de checklist, no qual pesquisa realizada por especialistas da Organização Mundial de Saúde evidenciou resultados consideráveis no tratamento seguro do paciente (ALPENDRE *et al*, 2017). Tal exercício leva o enfermeiro a seguir um padrão de itens de forma a prevenir intercorrências, falhas por esquecimento e de preparo dos materiais e equipamentos indispensáveis para cada tipo de procedimento cirúrgico.

De acordo com estudos nacionais a ocorrência das ISC ocupa o 3º lugar entre as Infecções Relacionadas a Assistência à Saúde (IRAS), compreendendo 14 % a 16 % daquelas encontradas em pacientes hospitalizados. Estima-se que as ISC podem ser evitadas em até 60 % dos casos, através da aplicação das medidas de orientação e prevenção. Dados recentes, publicados em 2014 pela Sociedade Americana de Epidemiologia Hospitalar (SHEA) e pela Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA), revelam que nos Estados Unidos da America (EUA) a ISC compromete de 2 % a 5 % dos pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos, e que entre 160.000 a 300.000 episódios de ISC ocorrem a cada ano no país (ANVISA, 2017).

No âmbito da prevenção de infecção no sítio cirúrgico, o profissional precisa possuir ferramentas para o cuidado adequado no perioperatório e na instrução da atenção domiciliar. E para isso, é necessário que o enfermeiro tenha embasamento teórico, habilidade profissional e uma comunicação eficiente para repassar todas as informações cabíveis para o cliente, sua família e para a equipe, buscando o desempenho de suas atribuições com a máxima excelência.

QUESTÕES NORTEADORAS:

Como o enfermeiro deve atuar na Prevenção da Infecção no Sítio Cirúrgico?

OBJETIVO:

Identificar o papel do enfermeiro na Prevenção da Infecção no Sítio Cirúrgico.

2. REVISÃO DE LITERATURA

Destaca-se a relevância das orientações e práticas do paciente durante o período pré, trans e pós-operatório. Na fase pré-operatória, é primordial o levantamento de dados para identificação dos fatores de risco do cliente para o desenvolvimento de infecção, como: idade, doenças crônicas, tabagismo com a abstenção obrigatória nas cirurgias eletivas pelo menos 30 dias antes, imuno depressão, entre outros (ANVISA, 2017). Outrossim, neste mesmo momento, são consideradas medidas relevantes o preparo da pele com produtos degermantes antes da realizaçãode cirurgias de grande porte visando eliminar microrganismos presentes na pele do paciente, considerada a principal fonte de contaminação, com o banho na noite anterior ou na manhã da cirurgia, observância da pele ao redor da área do sítio

cirúrgico; antibioticoprofilaxia realizada até1 hora antes da incisão; tricotomia com intervalo ≤ 2; dieta zero; descolonização dos portadores de alguma bactéria, assim como a realização de cultura; preparo intestinal, se necessário. Tais iniciativas atuam diretamente para erradicar eventos adversos relacionados ao cuidado (SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA BRASILEIRA, 2014).

O momento considerado de maior apreensão, devido grande risco de infecção, é o trans operatório, ou seja, durante a cirurgia. Tal fase é justificada pelo controle da temperatura corporal durante todo o procedimento anestésico, manter as portas das salas cirúrgicas fechadas, permitir na sala somente o quantitativo de pessoas necessário ao ato cirúrgico, fiscalização da utilização da paramentação cirúrgica pela equipe (ANVISA*, 2017)* e na disponibilidade, previamente calculada,de algum material, medicamento e hemoderivados, caso haja necessidade, com objetivo de sanar dificuldades o mais rápido possível e evitar possíveis complicações.

A terceira etapa, o pós operatório, consiste em medidas realizadas após o ato cirúrgico, empregadas em busca da reabilitação completa do paciente e a manutenção e finalização de um processo livre de infecções. E para conseguir o resultado esperado, deve-se ficar atento em especial nesta fase a qualquer critério definidor de possibilidade infecciosa, como: dor, febre, eritema e hipotensão (ANVISA, 2017). Além disso, nesta etapa temos como práticas: a inspeção do dreno, para tomar medidas necessárias assim que se observar qualquer sinal de secreção purulenta; a avaliação da dor; o manuseio correto da incisão cirúrgica; higiene adequada; sem mencionar na explicação do cuidado para esse paciente e de mudanças de hábitos que deverão ser adotados em decorrência do procedimento.

O esclarecimento para o paciente mostra-se presente no pré e pós operatório, evidenciando que mesmo que distintos, tornam-se processos ligados um ao outro. Tal abordagem é justificada, notavelmente, no estresse metabólico ocasionado pelo futuro método invasivo, em que o controle glicêmico deve ser levado com prudência (FREITAS *et al*, 2013), pois observa-se que a hiperglicemia pode levar a grandes complicações no pós operatório, como: fraqueza no sistema imunológico, aumentando os risco de infecção, dificuldade de cicatrização e prejuízo da fagocitose. O que é confirmado é que as orientações fornecidas no pré operatório, como a substituição de alimentos próximo ao período da cirurgia e até mesmo formas de tranquilizar esse cliente, podem percutir em uma recuperação com menor probabilidade de problemas relacionadosa infecção ou interferências no processo de regeneração desse tecido.

Assim como, mostra-se presente também que as informações disponibilizadas ao paciente no pré operatório têm impacto expresso no trans operatório: na anamnese realizada antes do ato cirúrgico onde poderá descobrir possíveis alergias, história de saúde atual e realização de outras cirurgias e em seguida na revisão de todos os exames pedidos no risco cirúrgico, onde poderá se conscientizar sobre situações, como por exemplo, histórico de resistência a algum anestésico ou problemas de coagulação sanguínea que promoveram a busca por outros analgésicos e reserva de bolsas de sangue.

Certamente, é observado que tais práticas profissionais são essenciais, devido também a classificação da sala cirúrgica como área crítica, cujo nome já pressupõe a atenção que se deve ter quanto as medidas de prevenção, sendo necessárias pela maior probabilidade de infecção, erro ou maior vulnerabilidade do cliente (ANVISA, 2010).

Um fato de extrema importância é a manutenção dos equipamentos médico-hospitalares que entram em contato com o paciente, no que se refere a esterilidade. É imprescindível que estes materiais passem pelas devidas etapas de processamento, limpeza, desinfecção até a esterilização,assim como sua correta forma de manutenção para mantê-lo estéreis, como observar a validade do processamento, o estado dos utensílios e o armazenamento para que seja assegurado que estão fora de risco de contaminação, no qual o enfermeiro ao disponibilizá-los em uma cirurgia deve analisar se todos esses critérios foram atendidos (ANVISA, 2012). Paralelamente a isto, os profissionais devem ficar atentos quanto a flora bacteriana dos mesmos, assim como a observância com os acompanhantes, devendo fornecer o máximo de informações quanto as medidas de precaução, como a proibição de levar alimentos para o paciente sem autorização, sentar na cama do paciente, na instrução de como higienizar as mãos, assim como a obrigatoriedade destes familiares comunicarem caso estiverem doentes. Tais medidas são tomadas para evitar a infecção cruzada, que seria a transmissão de microrganismos através das mãos dos enfermeiros e visitantes, enfatizando tamanha importância da correta lavagem das mãos (ALBUQUERQUE *et al*, 2013).

Uma informação que merece atenção é que grande parte da detecção das infecções no sítiocirúrgico são determinadas na vigilância após a saída do paciente do hospital. Dados constatam que até 84,0 % das ISC são diagnosticadas durante a vigilância pós-alta (SASAKI *et al*, 2011). Este fato é extremamente importante para o

registro e controle desse agravante, principalmente quando relacionado a notificação. Também é observado a necessidade do cuidado com esse paciente mesmo depois que ele deixe o hospital até seu retorno para a revisão e não somente no momento da internação, ressaltando também a importância do retorno do cliente à instituição, para análise e identificação precoce de qualquer sinal de anormalidade, para medidas corretivas precoces, revertendo a situação com a descoberta imediata do foco do problema.

Dentre os fatores que podem agravar o acompanhamento pós alta, encontramos a inobservância do enfermeiro no cuidado pós operatório e a não valorização dos sinais de anormalidades do paciente e sua família no ambiente domiciliar. Tais fatos evidenciam a necessidade de intervenção direta do enfermeiro no plano de alta hospitalar de cada cliente, assegurando que o plano de alta seja iniciado ainda no momento de admissão do paciente na instituição de saúde, sendo elaborado progressivamente durante todo período de internação.

3. METODOLOGIA

Pesquisa Bibliográfica de Revisão sistemática de Literatura. A Revisão Bibliográfica revela explicitamente o universo de contribuições científicas de autores sobre um tema específico (SANTOS; CANDELORO, 2006, p. 43).

A busca ativa do material foi realizada através da base de dados virtuais Biblioteca Virtualde Saúde (BVS) e do site de busca *Google* acadêmico, utilizando os descritores: Prevenção, Infecção no Sítio Cirúrgico e Enfermagem Perioperatória. Utilizou-se como critérios de inclusão dos artigos, possuir tema correlacionado com o objeto deste estudo; ter sido publicado nos últimos 5 anos, possuir acesso liberado de forma gratuita para leitura completa do texto e ser apresentado na língua portuguesa.

Após a análise minuciosa do resumos do material encontrado e instalado os critérios de inclusão, selecionamos seis artigos que foram exaustivamente lidos para extração das ideias centrais de cada um, possibilitando a análise dos dados que será apresentada a seguir.

4. RESULTADOS

O enfermeiro tem papel direto na fase perioperatória, tendo que desempenhar medidas, seguir protocolos e atribuir a verdadeira importância de executar tais atribuições e consequentemente identificar prejuízos tanto para o paciente, para o

hospital e para o próprio profissional com a reincidia do cliente devido a algum processo infeccioso.

Correlato a isso, mostra-se evidente que o enfermeiro adquira para si e transmita para sua equipe a responsabilidade de tais atos, no qual qualquer falha na assistência irá repercutir em um cuidado precário. Então, tal profissional deve sempre buscar incentivar sua equipe a se manter atualizada sobre a temática, assim como a colocá-la em prática adequadamente, promovendo debates, trocas de informações com a equipe e esclarecimento de dúvidas. Importante ressaltar que o relacionamento interpessoal e a boa comunicação com o grupo são uns dos fatores primordiais para uma assistência qualificada.

Tal tema cada vez mais é abordado em artigos e nos hospitais devido ao aumento do percentual das infecções de sítio cirúrgico, porém ainda é presente a inobservância de alguns profissionais, muitas vezes, devido à alta demanda de procedimentos e déficit de mão de obra. Como também, a preocupação somente com a técnica, realizando de forma automática, não verificando se foi realizado todos os momentos e a falha na prática de humanização, onde não é preconizado o atendimento individualizado e as aflições e medos do cliente não são observados.

Logo, esse artigo evidencia a necessidade de desempenhar estas atividades, assim como exemplifica tais práticas e sua ligação uma com a outra, no qual para um cuidado com o devido resultado esperado, mostra-se presente a realização completa das três etapas: pré, trans e pós operatório. Outrossim, revela-se significativa interação do enfermeiro com esse paciente, em fornecer todas as informações e esclarecer quaisquer dúvidas pertinentes ao procedimento, devendo utilizar uma linguagem clara e de fácil entendimento. Somente assim, com as medidas preventivas e uma assistência qualificada e humanizada, se diminuirá a incidência dos efeitos adversos decorrentes de falha nos períodos cirúrgicos.

5. CONCLUSÃO

O desenvolvimento dessa pesquisa evidenciou que é imprescindível, portanto, abordar este assunto devido aos elevados índices de infecção no sítio cirúrgico, e as diversas consequências geradas pela falta ou descumprimento dos cuidados perioperatórios. É indispensável a colaboração de toda a equipe, o conhecimento sobre os riscos de infecção e suas formas de transmissão, o embasamento teórico e prático nas recomendações e protocolos, o diálogo com o paciente e a realização de

todas as etapas para fornecer uma assistência de qualidade e livre de danos.

Sem mencionar que a identificação precoce de possíveis infecções poderá auxiliar aos enfermeiros na elaboração de intervenções, a fim de evitar uma complicação mais grave e solucionar o problema o mais precocemente possível. Destaca-se também a necessidade cada vez maior de abordar esse assunto, assim como a fiscalização de tais condutas, no qual a presente pesquisa possibilitou observar que mesmo com progressos significativos, ainda mostra-se evidente a realização de algumas medidas. Dessa forma, será possível mudar a realidade vivenciada pelos que recebem a assistência operatória e dos que um dia poderão receber.

REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, A.M.B.; SOUZA, A. P. M. de; TORQUATO, I,.M.B.; TRIGUEIRO, J.V.S.; FERREIRA, J. De A.; RAMALHO, M.A.N. Infecção cruzadano centro de terapia intensivaá luzda literatura. **Rev. Cienc. Saúde Nova Esperança-** jun. 2013; 11(1): 78-87.

ALPENDRE, F.T.; CRUZ, E.D.de A.; DYNIEWICZ, A.M.; MANTOVAN, M de F.; SILVA, A.E.B de C; SANTOS, G de S dos . Cirurgia Segura: validação do checklistpré e pós operatório.
Rev. Latino-Am. Enfermagem, 2017; 25-2907.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância sanitária. **Critérios diagnósticos de Infecções relacionados á assistência á saúde**. Brasília: ANVISA, 2017.

_________. Agência Nacional de Vigilância sanitária. **Medidas de prevenção de Infecçãorelacionadas áassitência saúde**. Brasília: ANVISA, 2017.

_________. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução nº 7, de 24 de fevereiro de 2010.**Dispõe sobre os requisitos mínimos para funcionamento de Unidades de Terapia Intensiva edá outras providências.Brasília: ANVISA, 2010.

_________. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução - RDC nº 15, de 15 de março de 2012.**Dispõe sobre requisitos de boas práticas para o processamento de produtos para saúde e dá outras providências. Brasília: ANVISA, 2017.

FREITAS, P.S; ROMANZINI, A.E; RIBEIRO, J.C.: BELLUSE, G.C.; GALVÃO, C,M.**Rev. Eletr. Enf**. 2013; Abr/Jun; 15 (2): 541-50.

HENRIQUES, A.H.B; COSTA, S.S. da; LACERDA, J de S. Assistência de enfermagem na segurança do paciente cirúrgico: revisão integrativa. **CogitareEnferm**. 2016;out/Dez; 21 (4):01-09.

OLIVEIRA, R. G. De. **Blackbook- Enfermagem**. Belo Horizonte: Blackbook Editora, 2016.

SASAKI, V.D.M; ROMANZINI, A.E.; JESUS, A.P.M. de; CARVALHO, E. De; DAMIANO, V.B. Vigilância de Infecção de Sítio cirúrgico no pós- alta hospitalar de cirurgiacardíacareconstrutora. **Texto Contexto Enferm**., Florianópolis, 2011- abr/Jun; 20 (2):328-32.

CAPÍTULO 10

USO TERAPÊUTICO DA MACONHA EM PACIENTES COM GLAUCOMA: UMA REVISÃO

Julia Teles Triglia Pinto
Acadêmica de Medicina na Universidade de Marilia – UNIMAR
Endereço: Av. Higino Muzi Filho, 1001 - Mirante, Marília - SP, 17525-902
E-mail: triglia_julia@hotmail.com

Gabrielle Menegucci
Acadêmica de Medicina na Universidade de Marilia – UNIMAR
Endereço: Av. Higino Muzi Filho, 1001 - Mirante, Marília - SP, 17525-902
E-mail: gabimenegucci8@gmail.com

Paulo Borini
Médico Especialista em Gastroenterologia
Professor (Mestre) da Faculdade de Medicina de Marília – FAMEMA
Endereço: R. Dr. Reinaldo Machado, 255 - Fragata, Marília - SP, 17519-080
E-mail: pb12122@unimedmarilia.com.br

Fábio Triglia Pinto
Médico Especialista em Oftalmologia
Diretor Clínico do Instituto de Olhos de Marília – IOM Professor da Faculdade de Medicina de Marília – FAMEMA
Endereços: R. Akira Nagasse, 151 - Boa Vista, Marília - SP, 17501-530 Endereço: R. Cel. Moreira César, 475 - Jardim Monte Castelo, Marília - SP, 17522-230
E-mail: triglia@hotmail.com

RESUMO: Extratos da *Cannabis sativa* têm sido utilizados no tratamento de várias doenças, bem como, no alívio de sintomas de doenças. Os principais princípios ativos da planta são o Delta-9- Tetrahidrocanabidiol e o Canabidiol. O glaucoma é um conjunto amplo de doenças de diversas etiologias, mas com alterações estruturais e sintomas clínicos semelhantes – aumento da pressão intraocular, aumento da escavação, atrofia de nervo óptico e perdas campimétricas características. Os canabinóides, tanto por via oral, aplicação tópica ocular ou aspirados, reduzem a pressão intraocular e tem o potencial de se tornar uma opção para o tratamento do glaucoma. As propriedades medicinais dos canabinóides derivam de suas interações específicas com o sistema endocanabinóide. A maioria dos estudos realizados mostram que os canabinoides em geral, naturais ou sintéticos, e a maconha medicinal em particular, reduzem a pressão intraocular por período de curta duração, o que determina a necessidade de repetição frequente das doses e, por isso, o consumo de grande quantidade diária de canabinóides com decorrente aumento da ocorrência de efeitos colaterais e adversos, além de dependência física e psíquica. A conclusão dessa revisão é que o assunto necessita de mais estudos sobre variadas particularidades: doses terapêuticas eficazes para as diferentes doenças, dose tóxica, frequência e quantidade de uso e questões de biodisponibilidade das diversas preparações dos extratos. A Sociedade Americana de Glaucoma e a Sociedade Canadense de Oftalmologia não apoiam o uso da maconha para tratamento do glaucoma.

PALAVRAS-CHAVE: Maconha, *Cannabis*, *Cannabis* medicinal, Maconha medicinal, Glaucoma.

ABSTRACT: *Cannabis sativa* extracts have been used in the treatment of various diseases, as well as in the relief of disease symptoms. The main active substances of the plant are Delta-9- Tetrahydrocannabidiol and Cannabidiol. Glaucoma is a wide range of diseases of different etiologies, but with similar structural changes and clinical symptoms - increased intraocular pressure, increased excavation, optic nerve atrophy and characteristic campimetric losses. Cannabinoids, either orally, topically applied to the eye or aspirated, reduce intraocular pressure and have the potential to become an option for the treatment of glaucoma. The medicinal properties of cannabinoids derive from their specific interactions with the endocannabinoid system. Most studies show that cannabinoids in general, natural or synthetic, and medicinal marijuana in particular, reduce intraocular pressure for a short period, which determines the need for frequent repetition of doses and, therefore, consumption a large daily amount of cannabinoidswith the resulting increase in the occurrence of side and adverse effects, in addition to physical and psychological dependence. The conclusion of this review is that the subject needs further studies on various peculiarities: effective therapeutic doses for different diseases, toxic dose, frequency and amount of use and questions of bioavailability of the various preparations of the extracts. The American Glaucoma Society and the Canadian Society of Ophthalmology do not support the use of marijuana to treat glaucoma.

KEYWORDS: Marijuana. *Cannabis*, Medicinal *cannabis*, Medicinal marijuana, Glaucoma.

1. INTRODUÇÃO

Na história da humanidade, o uso medicamentoso de drogas sempre esteve presente. O ser humano faz uso de diversas substâncias naturais e sintéticas com o objetivo de buscar o prazer, o alívio da dor e de distúrbios emocionais, além de obter outras alterações do nível de consciência. Certas substâncias têm sido utilizadas durante séculos para obter benefícios para o corpo, mente e espírito e a maconha é uma delas [1].

A *cannabis sativa* foi uma das primeiras plantas cultivadas pelo homem e o seu cultivo se dá em todo o mundo [2], principalmente em zonas de clima quente e temperado como na faixa do sul da Ásia, costa oriental do Mediterrâneo, norte do Marrocos, África Central, América do Sul e América do Norte [3]. É, também, uma das plantas mais antigas usadas para tratamento de doenças ou alívios de sintomas tais como: ansiedade, depressão. disforia, dores, náusea e vômitos, convulsões, inflamações, espasmos musculares, anorexia, caquexia. Atualmente, a maconha tem sido usada em pacientes convulsivantes, durante tratamento quimioterápico, em pacientes portadores de HIV/AIDS [4,5], em doenças neurológicas .[5] e outros propósitos medicinais [5-7].

Os principais componentes da maconha são o Delta-9-tetrahidrocanabinol (THC) e o Canabidiol (CBD) e suas principais ações nos olhos é a redução da pressão intraocular (PIO). Os produtos comerciais da maconha contendo 0,2 % ou mais de THC são vendidos na forma de óleo, pomada, comprimido, spray ou goma para mascar A dosagem da droga a ser utilizada depende do tipo de problema a ser tratado. Até a data de elaboração desse estudo, a maconha não era considerada medicamento pela Agência Nacional de Saúde (ANVISA) e seus produtos só podem ser adquiridos com receita médica e após autorização judiciária.

Na dependência da forma de uso ou da dose dos canabinoides, principalmente quando o uso é contínuo, pode ocorrer efeitos adversos. Aplicada no olho, pode provocar eritema ocular devido a dilatação de vasos sanguíneos e diminuição de síntese de lágrima com ressecamento da córnea [8]. Quando o uso é feito por via oral ou por aspiração pode causar: ansiedade; taquicardia, hipotensão arterial sistêmica, agravar ou desencadear quadros psicóticos [9]; alterações psicológicas [10]; mudanças neuroplásticas, dependência clínica e psíquica [11]; síndrome da abstinência; redução da capacidade cognitiva e da memória; desatenção, problemas respiratórios e renais [7,12], além de agressão ao fígado, determinando hepatomegalia, esplenomegalia e

alterações das enzimas hepáticas [13].

O principal princípio ativo da cannabis é o THC [14], porém, para fins de tratamento, o principal canabinóide é o CBD que tem menor poder psicoativo que o THC [15] e, ainda, possui ação inibitória das principais propriedades do THC. Assim, o THC e o CBD atuam como antagônicos altamente competitivos. Quando o THC age proporcionando estágios de euforia, o CBD atua como bloqueador e inibidor do senso de humor [15].

Recentemente, tem sido realizado estudos com outras plantas canabinóides (fitocannabinóides), particularmente ricas em CBD e Delta-9- Tetrahidrocannabivarim (THCV),este último com alta afinidade para com os receptores CB1 e CB2 [4]. O THCV não tem efeitospsicoativos, diminui o apetite, aumenta a saciedade e regula o metabolismo energético, tornando-o um potencial medicamento para perda de peso e controle da obesidade e do diabetes tipo II [16]. Os canabinoides podem ser administrados por via oral, sublingual ou tópica; podem ser fumados, inalados, mastigados, misturados com comida ou na forma de chá. Eles também podem ser tomados na forma de infusão de ervas extraídas naturalmente da planta [5].

Até 1987, acreditava-se que os efeitos da cannabis não eram mediados por receptores. Em 1988, Devane WA e cols [17] e em 1990 Munro S e cols [18], isolaram os receptores CB1 e CB2. Aanandamida, agonista de receptor canabinóide e que compartilha efeitos não-receptores semelhantes aos do ácido araquidônico na liberação de cálcio intracelular, bem como, proteínas destinadas a biossíntese e desativação dos endocanabinóide, fazem parte do Sistema Endocanabinóide (SEC) [19]. Os receptores CB2 estão presentes em alta concentração em áreas do sistema nervoso central (SNC) e estão relacionados com processos cognitivos, neuropsicológicos e comportamentais, enquanto os receptores CB1 se distribuem quase que exclusivamente pelos tecidos periféricos e estão relacionados com inflamação e modulação do sistema imunológico. Segundo Klumper LE e Thacker DL [20], vários canabinóides interagem com o Sistema Endocanabinóide ligando-se a um ou mais receptores. Quando há interação entre um ligante – anadamida, principal canabinóide endógeno - ocorre a ativação da proteína G e, em seguida, a diminuição da produção de AMP cíclico, provocando a abertura de canais de potássio e fechamento de canais de cálcio, diminuindo a transmissão de sinais e liberação de neurotransmissores. O resultado final da interação com o receptor canabinoide depende do ligantee do tipo de célula [10,21]. A anandamida, apresenta propriedades

agonistas ao THC e antagonistasao CBD [22,23]. O CBD representa cerca de 40 % do extrato da cannabis medicinal [24].

Foi observado que componentes secundários, canabinóides e não-canabinóides, da cannabis e de seus extratos, podem aumentar os efeitos benéficos do THC quanto a redução da ansiedade, de déficits colinérgicos e da imunossupressão. Estudos controlados envolvendo seres humanos seriam os próximos passos a serem dados. [25].

Segundo Leske [26], os glaucomas são um grupo de doenças tradicionalmente definidas por lesão do nervo ocular e níveis da pressão intra-ocular que excedem a tolerância do olho afetado.

O glaucoma de ângulo aberto é de longe a forma mais prevalente de glaucoma [27]. Nessa revisãoo glaucoma de ângulo aberto será referido como glaucoma.

A neuropatia óptica glaucomatosa é doença multifatorial que pode ser clinicamente identificada pelos seus aspectos oftalmoscópicos característicos e pelas alterações no campo visual[28]. Vale destacar que cerca de um sexto de pacientes com glaucoma tem PIO “normal”, isto é, menor que 22 mmHg [27].

A PIO torna-se elevada devido a obstáculo que interfere na drenagem do humor aquoso. Com o tempo, ocorre danos no nervo óptico causando perda progressiva da visão e eventualmentecegueira [8]. Tomida *et al,.* [29,30] apontam o glaucoma como uma das principais causas de cegueirano mundo.

O tratamento do glaucoma envolve uma grande variedade de opções terapêuticas medicamentosa e cirúrgica. A eficácia do tratamento clínico é variável e efeitos adversos podem ocorrer. Por isso, a busca de novas opções terapêuticas ainda continua.

O objetivo desta revisão é avaliar na literatura consultada o uso terapêutico da maconha (*cannabis*) no glaucoma.

2. METODOLOGIA

Nessa pesquisa bibliográfica utilizou-se dos descritores: maconha, cannabis, maconha terapêutica, glaucoma, terapia do glaucoma com maconha. A pesquisa visou artigos publicados em periódicos científicos e em livros virtuais anexados ao Google Acadêmico, em plataformas debases de dados como Scientific Electronic Library Online (SCIELO), PubMed/MedLine e Lilacs e em outros repositórios científicos. Dentre 79 artigos potencialmente relevantes, apenas 56 foram

selecionados por serem pertinentes ao escopo dessa revisão.

3. RESULTADOS

Os estudos selecionados para essa revisão, para facilitação didática, serão categorizados como estudos pré-clínicos e estudos clínicos:

ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS OU EXPERIMENTAIS:

Os estudos pré-clínicos visam fundamentalmente determinar os mecanismos de ação dos canabinóides e os efeitos resultantes dessas ações. Entretanto, é preciso considerar que os estudos de mecanismos *in vitro* nem sempre predizem a farmacologia *in vivo* e que pode haver ações e reações diferentes entre cobaias e o ser humano.

Colasanti BK e cols. [(31)], observaram que a administração sistêmica de CDB em ratos e em diferentes dosagens (20, 40, 80 mg/Kg) desencadearam descargas em picos no eletrocorticograma durante a vigília e durante os episódios de movimento ocular rápido durante o sono. Deduziram que a administração de canabidiol abaixa consideravelmente a PIO. Porém, verificaram que a administração simultânea de maconha e THC provoca efeito tóxico ocular e neurotoxicidade.

Colasanti BK e cols. [(32)], observaram que a aplicação THC ou canabicromene na forma de gotas isoladas produzia redução mínima da PIO e quando administrados continuamente via minibomba ocorria substancial redução da PIO durante todo o período de administração. Também, verificaram que uso unilateral por aplicação tópica de canabinóides provocava reações diferentes entre o olho tratado e o olho não tratado, sugerindo ação localizada desses canabinóides.

Um análogo sintético do THC (HU – 211) administrado a ratos imediatamente após lesão do nervo ótico, em dose ótima de 7 mg/Kg, mostrou possuir atividade neuroprotetora [33].

Liu JHK e cols.,[(34)] observaram que a administração endovenosa de vários canabinóides em coelhos, apenas o THC produziu hipotensão ocular e miose de pupila dose dependente. A administração de THC *in bolus* nos ventrículos cerebrais ou a perfusão ventricular cisternal de THC em coelhos conscientes não alteraram a PIO ou o tamanho da pupila. Em coelhos anestesiados, a PIO e a pressão sanguínea abaixaram quando da administração endovenosa de THC. Concluíram que a ação dos canabinóides não está relacionada com o sistema nervoso central(SNC).

Kaufman PL [(35)], observou que a falta de eficácia do tratamento do glaucoma

com canabinoides decorria da baixa biodisponibilidade intraocular da substância. Entretanto, McDonald TF e cols. [36], cerca de sete anos antes, haviam observado efeito direto do canabinóide sobre o corpo ciliar, reduzindo a pressão capilar e alterando o volume do humor aquoso.

Porcella e cols. [37] usando transcrição reversa seguida de reação em cadeia de polimerase (RT-PCR) para medir as diferenças relativas no receptor canabinóide (CB) mRNAs nos olhos de ratos e comparando transcritores CB1 e CB2 para normatização do gene de referência beta2microglobulina (beta2m), observaram níveis significativamente mais altos de CB1 mRNA no corpo ciliar que na íris, retina e coroide, Uma vez que CB2 mRNA não foi detectado, deduziramque esse padrão de expressão suporta uma regra específica para o receptor CB1 em controlar a PIO, ajudando a explicar a propriedade antiglaucoma dos canabinóides.

Pate DW e cols [38], procuraram determinar, de modo indireto, se um receptor canabinóide CB1 mudou os efeitos de redução da pressão intraocular da Araquinooiletanolamida (AEA), seu análogo R-alfa-isopoprilanandamida e do canabinóide clássico CP-55-940. Soluções aquosas de canabinóides foi administrada unilateralmente a olhos de coelhos normotensos e em animais pré- tratados com injeções subcutâneas de antagonista do receptor CB1 altamente específico, SR 141716A. Observaram, que após a aplicação tópica da solução de canabinóides ocorreu redução da PIO, em grau maior, nos olhos dos animais não tratados. Essa redução foi eliminada para os dois últimos compostos por pré-tratamento dos coelhos com o antagonista do receptor CB1, mas as propriedades da PIO da AEA permaneceram inalteradas. A SR 141716ª quando administrada isoladamente elevou a PIO de ambos os olhos. Concluíram que o receptor CB1 aparenta estar envolvido na redução da PIO induzida por R-alfa-isopropilananandamida ou CP-55-940 e que a AEA aparentemente funciona por mecanismo diferente.

Straiker e cols. [39], usando anticorpo policronal com especificidade para receptor CB1 determinaram a localização desses receptores em olho de cadáver humano e observaram uma ampla distribuição de receptores CB1 no tecido ocular do olho humano, incluindo o epitélio ciliar,a malha trabecular, o canal de Schlemm, o músculo ciliar, as veias do corpo ciliar e a retina, sugerindo que os canabinóides influenciam de diferentes maneiras as funções fisiológicas no olhohumano.

Foi observado que a produção de certas espécies de oxigênio reativo é um passo necessáriopara a morte neuronal após a privação de neurotrofina. Como

resposta, as células invocam mecanismos compensatórios para sobrevivência em face desse ataque [40].

Song e cols.[41], usando canabimiméticos com estruturas diferentes dos canabinóides naturais, mostraram que esses canabinóides também reduzem a PIO e que o efeito deles é mediado, pelo menos em parte, pelo receptor CB1 dos olhos.

Chien DY e cols.[42], avaliaram os efeitos da estimulação de receptor canabinóide agonistasobre a PIO e sobre a dinâmica do humor aquoso de macacos normais e macacos com glaucoma. Verificaram que havia redução da PIO tanto nos olhos dos animais normais como nos dos com glaucoma e que a diminuição do fluxo do humor aquoso aparentava concorrer para a redução da PIO nos olhos dos macacos normais.

ESTUDOS CLÍNICOS

Em levantamento de artigos científicos clínicos relativos a maconha, de 1934 até 2019, não foi encontrado nenhum estudo de origem nacional [43]. Por outro lado, falta na literatura estudos clínicos controlados sobre os efeitos dos canabinóides no glaucoma. Muitos dos usos terapêuticos têm sido baseados em relatórios anedóticos.

Green e cols. [44] relataram que o TSH leva à dilatação de veias oculares por possível açãoβ-adrenérgica. Além disso, Sugrue [27] também relatou que canabinóides podem inibir o influxo de cálcio em canais pré-sinápticos, reduzindo a liberação de noradrenalina no corpo ciliar, levandoà diminuição da produção de humor aquoso.

Flom e cols. [45] verificaram redução da PIO após usuários ter fumado a dose de 12 mg de THC.

O estudo de Hepler e cols. [46] sugere que o THC administrado por via oral ou quando

fumada pode diminuir a pressão intraocular (PIO) em 30% e 25% dos casos, respectivamente. Entretanto, existem diferenças na ação do canabinóide quando administrado por via oral e quando inalado, provavelmente devido a absorção variável da droga administrada por via oral e ao fato deo canabinóide fumado atingir mais rapidamente o cérebro.

Em estudos envolvendo 18 pacientes que fumaram cigarros de maconha contendo 2 % de THC, foi observado significativa redução da PIO, mas também observaram a ocorrência de efeitos adversos como a redução da pressão arterial sistêmica e alterações psiquiátricas [47,48]. Por outro lado, Korzyn e cols. [49,50]

observaram que a redução da PIO pela cannabis não guardava relação com a redução sistêmica da pressão arterial.

Canabinoides sintéticos administrados por via endovenosa também reduziram a PIO, mas isso ocorreu apenas com os compostos psicoativos que possuem grande afinidade com o receptorCB1 [8].

Alguns canabinóides podem melhorar o dano neuronal óptico através da supressão da hiperexcitabilidade do receptor N-metil-D-aspartato, estimulação da microcirculação neural e a supressão de apoptose e das reações prejudiciais dos radicais livres, entre outros mecanismos. A separação das ações terapêuticas dos efeitos colaterais agora parece ser possível por meio de umagama diversificada de novas estratégias químicas, farmacológicas e de formulação [51].

Segundo Marlatt [11], o uso cotidiano da maconha não leva à tolerância. Contudo, Inaba e Cohen [52] observaram que o consumo elevado pode fazer com que o organismo se adapte com ao delta-9-THC, acarretando dependência física e psíquica.

Tomida e cols. [29], concluíram que canabinóides efetivamente abaixa PIO e tem ações neuroprotetoras e, assim, eles poderiam ser usados potencialmente no tratamento do glaucoma.

Tomida e cols. [30], em estudo piloto, empregando uma dose sublingual única de 5 mg de THC observou redução temporária da PIO, porém a administração de 20 mg de cannabidiol (CBD) não reduziu a PIO e a aplicação de 40 mg da substância produziu um transitório aumento da PIO.

Iverson [8], verificou que era necessário fumar a maconha várias vezes por dia, pelos 7 dias da semana, para manter a PIO baixa e retardar o curso da doença. Também, observou que o uso repetido da droga podia desenvolver tolerância e redução progressiva da eficácia da droga.

Apesar de todos os estudos realizados, o mecanismo de ação dos canabinoides no olho humano não é completamente conhecido. Mais recentemente foi suposto que o efeito dos canabinoides na PIO se daria através do sistema nervoso central e que a duração de ação é relativamente curta, variando de 3 a 4 horas [10].

Mais recentemente, o canabidiol vem mostrando potencial efeito no tratamento de algumas doenças como epilepsia, ansiedade, doenças neurodegenerativas, esclerose múltipla e dores neuropáticas. Outro efeito potencial clínico importante dos

canabinoides é no manejo do glaucoma (53).

Em 2010, Jampel [54] publicou a opinião da Sociedade Americana de Glaucoma relatando que apesar da *cannabis* reduzir a PIO, seus efeitos adversos e curto tempo de ação, somados à faltade evidência de que seu uso altera o curso do glaucoma, impede que a *cannabis* possa ser recomendada como forma de tratamento para glaucoma nos tempos atuais.

Rafuse e Buys [55], indicam que a utilidade clínica da cannabis para tratamento do glaucoma é limitada pela inabilidade para separar a ação clínica potencial dos efeitos neuropsicológicos e comportamentais indesejáveis. Segundo os autores, a Sociedade Canadense de Oftalmologia não apoia o uso da maconha para tratamento do glaucoma devido a curta duração da ação e a incidênciade indesejáveis efeitos psicotrópicos e outros efeitos sistêmicos colaterais e ainda, a ausência de evidências científicas mostrando um efeito benéfico no curso da doença. Isto está em contraste com outras modalidades médicas, laser e cirúrgicas mais eficazes para o tratamento do glaucoma.

4. CONCLUSÃO

A *cannabis,* ao longo de sua história, sempre levantou discussões quanto ao seu uso terapêutico. Por ser considerada droga ilícita em alguns países, o Brasil entre eles, o uso é considerado crime e é passível de criminalização.

Segundo Hepler e cols. [46], a análise crítica dos relatórios revela que o mecanismo de ação da maconha fumada é basicamente desconhecido e que ainda está sendo debatido se o efeito do THC no Glaucoma é principalmente central ou principalmente devido ao efeito direto sobre o olho.

Muitos desafios, tais como: doses (dose simples, dose diária máxima, dose mínima efetiva, dose ótima), métodos de uso, composição e concentração de compostos, efeitos adversos, tolerância, aplicação, eficácia quanto ao tipo de glaucoma, vias de aplicação, etc. precisam ser superados para se fazer uso prolongado da droga como maconha medicinal [45].

A maioria dos estudos realizados mostram que os canabinoides em geral, naturais ousintéticos, e a maconha medicinal em particular, por terem efeito de curta duração e consequentemente a necessidade de repetição das doses que leva ao consumo de grande quantidade diária de canabinóides, com aumento da

ocorrência de efeitos colaterais e adversos[8,31,32]. Entretanto, novos ligantes que podem ser administrados por via exógena para mimetizaros efeitos protetores dos endocanabinóides, denominados ”endocanabinoidome”, são admitidoscomo apenas a ponta do iceberg. São canabinóides sintéticos que não atravessam a barreira hematoencefálica e que poderão vir a ser futuras estratégias terapêuticas usando essas drogas [56]. Até a presente data, prevalecem as observações feitas pela Sociedade Americana de Glaucoma [53] e Sociedade Canadense de Oftalmologia de não apoiarem o uso da maconha para tratamento do glaucoma [55].

REFERÊNCIAS

Abioye A, Ayodele O, Marinkovick A, Palidar R, Akinwedomi A, Sanyaolu A. A[9] – Tetra hydrocannabivarin (THCV): A commentary on potential therapeutic benefit for themanagement of obesity and diabetes. J Cannais Res 2020. Pg 2-6. Open Acess

Aizpurua O, Elezgarai I, Rico-Barrio I, Zarandona I, Etxebarria N, Usobiaga N. Targetingthe endocannabinoid system: future therapeutic strategies. Drug Discov Today 2017; 22(1):105-110.

Ambrosio M. O efeito da legalização da maconha na nossa sociedade. Monografiapara obtenção do título de Bacharel em Psicologia da Universidade do Vale do Itajaí. Itajaí -SC, 2009.

Borini P. Possible hepatotoxicity of chronic marijuana usage. São Paulo Med; 122(3): 110-116.

Cardoso RMS. Influência de aspectos políticos e culturais no desenvolvimento de pesquisas que empregam o uso de cannabinóides [Manuscrito]. Trabalho apresentado de Farmáciada Universidade Federal de Ouro Preto. Ouro Preto – MG. 2019. MR

Chien FV, Wang RF, Mittag TV et al. Effect of WIN-55,212–2, a cannabinoid receptor agonist, on aqueous humor dynamics in monkeys. Arch Ophthalmol. 2003; 121:87–90.

Colasanti BK, Craig CR, Allara RD. Intraocular pressure, ocular toxicity and neurotoxicityafter administration of Cannabinol or cannabigerol. Exp Eye Res 1984; 39(5):251–59.

Colasanti BK, Powell SR, Craig CR. Intraocular pressure, ocular toxicity and neurotoxicityafter administration of D9-tetrahydrocannabinol or cannabichromene. Exp Eye Res 1984; 38(1):63–71.

Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, Gibson D, Mandelbaum A, Etinger A, Mechoulam R. Isolation and structure of a brain constituent that binds'to the cannabinoid receptor. Science 1992; 258(5090): 1946–49.

Devinsky O, Cilio MR, Cross H, Fernandes-Ruiz J, French J, Hill E, Katz R,Di Marzo V,Jutras-Aswhad D, Notcutt WE, Martinez-Orgado T, Robson PJ, Rohrrack BG, Thiese E, Halley B, Friedman D. Cannabidiol: Pharmacology and potntial therapeeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. Epilepsy 2014, 55(6):791-802.

Felder CC, Briley EM, Axelrod T, Simpson JT, Mackie K, Devane WA. Anadamide, am endogenous cannabimimetic eicosanoid, binde to the Cloned human cannabinoid receptor and stimulates receptors mediated signal transduction. Proc Natl Acad Sci 1993; 90(16):7656-60.

Ferreira-Borges C, Cunha Filho H, Silva AI. Usos, abusos e dependência, 2. Lisboa: Climepsi Editores, 2004. 428p.

Flom MC, Adams AJ, Jones RT. Marijuana smoking and reduced pressure in human eyes: drug action or epiphenomenon? Invest Ophthalmol 1975; 14:52–5.
Gonçalves GAM, Schlichting CLR. Efeitos Benéficos e Maléficos da Cannabis sativa. Revista UNINGÁ Review 2014; 20(2): 92-97.

Green K, Pederson JE. Effect of D9-tetrahydrocannabinol on aqueous dynamics and ciliary body permeability in the rabbit. Exp Eye Res 1973; 15(4):499–507.

Grotenhermen F, Russo E. Cannabis and Cannabinoids: Pharmacology, Toxicology, and Therapeutic Potential, Haworth Integrative Healing Press: New York, NY. 2002.

Hazekamp A, Ware MA, Muller-Vahl KR, Abrams D.; Grotenhermen F. The medicinal uso of cannabis and cannabinoids – an international cross-sectional survey administration forms. J. Psychoactive Drugs 2013; 45(3):199-210.

Hepler RS, Frank IM, Petrus R. The ocular effects of marihuna smoking. In: The Pharmacology of Marihuna. Braude MC, Szara S (eds). New York. NY: Raven: Raven Press. 1976. P. 815-24.

Inaba SB, Cohen WE. Drogas: estimulantes, depressors, alucinógenos, efeitos físicos e mentais das drogas psicoativas. Rio de Janeiro:Zahar. 1991.

Iverson LL. Medical uses of marijuana – fact or fantasy In: The Science of Marijuana. Oxford Scholarship Online. January 2010.

Jampel H. American Glaucoma Society position statement: marijuana and the treatment of glaucoma. J Glaucoma 2010; 19:75-6.

Jarvinen T, Pate DW,Laine K. Cannabioids in the treatment of glaucoma. Pharmacol Ther 2002; 90(2):203-20.

Joy J E; Watson S J; Benson J A. Marijuana and medicine: assessing the science base. New York, National Academy Press. 1999.

Kalant H. Medicinal use of cannabis: History and current status. Pain Res Manage 2001;6: 80-91. 2001.

Kaufman PL. Marijuana and glaucoma. Arch Ophthalmol 1998; 116(11): 1512-13

Klumpers LE, Thacker DL. A brief background on cannabis: from plant to medical indications. Journal of AOAC International 2018; 101: 1-9.

Korzyn AD. The ocular effects of cannabinoids. Gen Pharmac 1980; 101:591–3

Korzyn AD.; Porcella A, Maxia CH et al. The synthetic cannabinoids WIN-55,212–2 decreases the intraocular pressure in human glaucoma resistant to conventional therapies. Eur J Neurosci 2000; 13:409–12.

Kumar RN, Chambers WA, Pertwee RG. Pharmacological actions and therapeutic uses of cannabis and cannabinoids. Anaesthesia 2001; 56(11): 1059-68.
Leske MC. The epidemiology of open - angle glaucoma: A review. Am J Epidemiol 1983;118: 166-91.

Levin LA. Direct and indirect approaches to neuroprotective therapy of glaucomatous optic neuropathy. Surv Ophthalmol 1999; 43(Suppl):98–101.

Liu JHK; Dacus AC. Central nervous system and peripheral mechanisms in ocular hypotensive effect of cannabinoids. Arch Ophthalmol 1987; 105(2):245–8.

Marlatt CB. Drogas mitos e verdades, instituição de prevenção as drogas e atenção as drogas. Ed. Ética Puc - PR. 2004.

Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid

receptor and functional expression of the cloned cDNA. Nature 1990; 346(6284): 561-4.

McDonald TF; Cheeks L, Slagle T et al. Marijuana-derived material induced changes in monkey ciliary processes differ from those in rabbit ciliary processes. Curr Eye Res. 1991; 4:305–12.

McParland JM, Russo EB. Cannabis and cannabis extracts: Greater than the sun of the parts? Journal of Cannabis Therapeutics 2001; 1(3/4): 103-132.

McPartland JM, Duncan M, Di Marzo, Pertwee RG. Are cannabidiol na A[9] – Tetra hydrocannabivarin negative modulators of the endocannaoid system? A systematic review. Br J Pharmacol, 2015; 172: 737-753.

Merritt JC, Crawford, WJ; Alexander PC, Anduze AL, Gelbart SS. Effect of marihuana on intraocular and blood pressure in glaucoma. Ophthalmology 1980; 87(3): 222-8.

Merritt JC, Mcknnon S, Armstrong JR, Hatem G, Reid LA. Oral delta 9- tetrahydrocannabinol in heterogeneous glaucomas. Ann Ophthalmol 1980; 12:947–50.

Miranda RC. O canabidiol: Seu uso no Brasil. Monografia. Bacharelado em Farmácia pela Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA. Ariquemes,

Moreira FA, Campos AC, Guimarães FS. Involvement of 5HT1A receptors in the anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the dorsolateral periaqueductal gray of rats.Psychopharmacology (Berl). 2008;199(2): 223-30.

Morel A, Hervé, F, Fontaine B. Cuidados ao Toxicodependente. Lisboa: Climepsi. 1998.

Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptorfor cannabinoids. Nature 1993; 365(6441): 61–5.

Pate DW, Jarvinen K, Urtti A et al. Effect of the CB1 receptor antagonist SR 141716A on cannabinoids induced ocular hypotension in normotensive rabbits. Life Sci 1998; 63(24):2181–8.

Porcella A, Casellas P; Gessa GL et al. Cannabinoid receptor CB1 mRNA is highly expressed in the rat ciliary body: implications for the antiglaucoma properties of marihuana. BrainRes Mol Brain 1998; 58(1-2):240–5.

Rafuse P, Buys YM (Editorial). Medical use of *cannabis* for glaucoma. Can J Ophitalmol2019; 54(1):7-8 doi 10.1016\j.jcjo.2018.11.001. RO. 2016. https://doi.org/10.1186/s42238-020-0016-7
Rom S, Persidsky Y. Cannabinoid Receptor 2: Potential role in immunomodulation and neuroinflammation. J Neuroimmune Pharmacol 2013. Published online 08 March 2013.

Song ZH, Slowey CA. Involvement of cannabinoids receptors in the intraocular pressure lowering effects of WIN-55,212–2. Pharmacol Exp Ther2000; 292(1):136–139.

Straiker A, Maguire C, Makie K et al. Localization of cannabinoid CB1 receptors in the human anterior eye and retina. Invest Ophthalmol Visual Sci 1999; 40:2442-8.

Sugrue MF. New approaches to antiglaucoma therapy. J Med Chem 1997; 40:2793–809.

Tomida I, Azuara-Blanco A, House H, Flint M, Roger G, Pertwee DP, Robson PJ. Effect of sublingual application of cannabinoids on intraocular pressure: a pilot study. J Glaucoma

2006;15(5):349-53.

Tomida I, Pertwee RG, Azuara-Blanco A. Cannabinoids and glaucoma. Br J Ophthalmol 2004; 88:708–713.

Van Buskirk EM, Cioffi GA. Glaucomatous optic neuropathy. Am J Ophthalmol1992; 113:447-52.

Wilson RI, Nicoll RA. Endocannabinoid signaling in the brain. Science 2002; 296(5568):678-82.

Yoles E, Belkin M, Schwartz M, HU-211, a nonpsychotropic cannabinoid, produces short-and long-term neuroprotection after optic nerve axotomy. J Neurotrauma 1996; 13:49–57.

Zuardi AW. History of cannabis as a medicine: a rewiew. Rev. Bras. Psiquiatr, 2006; 28(2):153–157.

CAPÍTULO 11

EFETIVIDADE DA EMDR NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Thaís Westerich Izotton
Graduanda em Medicina pela Universidade Comunitária da Região de Chapecó – Unochapecó
Endereço: Servidão Anjo da Guarda, nº 295-D, Efapi, Chapecó/SC, CEP: 89809-900
E-mail: thais.i@unochapeco.edu.br

Ismaiara Báo
Graduanda em Medicina pela Universidade Comunitária da Região de Chapecó – Unochapecó
Endereço: Servidão Anjo da Guarda, nº 295-D, Efapi, Chapecó/SC, CEP: 89809-900
E-mail: ismaiara@unochapeco.edu.br

Mayra Zancanaro
Enfermeira. Mestre em Ciências Médicas Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS
Coordenadora Adjunta e Docente do Curso de Medicina da Universidade Comunitária da Região de Chapecó – Unochapecó
Endereço: Servidão Anjo da Guarda, nº 295-D, Efapi, Chapecó/SC, CEP: 89809-900
E-mail: mayraa@unochapeco.edu.br

Ricardo Marcelo Sachser
Psicólogo. Mestre em Neurociências Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS
Docente do Curso de Medicina da Universidade Comunitária da Região de Chapecó – Unochapecó
Endereço: Servidão Anjo da Guarda, nº 295-D, Efapi, Chapecó/SC, CEP: 89809-900
E-mail: ricardo.sachser@unochapeco.edu.br

RESUMO: O transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) é definido como um estado emocional disfuncional desencadeado pela exposição a um evento altamente estressor. A terapia cognitivo- comportamental (TCC) é amplamente utilizada no tratamento do transtorno, porém, ainda que de forma parcialmente efetiva, pois se observam altas taxas de recidiva na população diagnosticada. A *Eye Movement Dessensitization and Reprocessing* (EMDR), por sua vez, é uma técnica de base da TCC que consiste na reativação da memória traumática associada ao exercício repetitivo dos movimentos oculares, e já foi considerada igualmente – ou mais – efetiva que a TCC. Sob esta perspectiva, esta revisão foi elaborada com o objetivo de identificar evidências da efetividade da EMDR no tratamento do TEPT. Analisou-se estudos publicados entre os anos de 2015 a 2020, avaliando a eficácia do uso da EMDR e identificando questões em aberto no campo da psiquiatria que instiguem a investigação dos mecanismos mnemônicos subjacentes ao seu tratamento e aplicabilidade na prática clínica em saúde mental. Os resultadosevidenciaram que a EMDR é benéfica para o tratamento do TEPT em diversas populações, tendo resultados normalmente equiparáveis a outras terapias. Porém, observou-se uma escassez de estudos com metodologia direcionada aos fatores mnemônicos que justifiquem sua efetividade. De particular interesse, nenhuma das literaturas

analisadas explorou a distinção entre os fenômenos de reconsolidação e extinção da memória que, em tese, devem mediar os efeitos terapêuticos obtidos pela EMDR em pacientes com TEPT.

PALAVRAS-CHAVE: Emoção, Dessensibilização e Reprocessamento por meio de Movimentos Oculares, Reconsolidação da Memória, Extinção da Memória, Terapia Cognitivo-Comportamental.

ABSTRACT: Post-traumatic stress disorder (PTSD) is defined as a dysfunctional emotional state, triggered by exposure to a highly stressful event. Cognitive-behavioral therapy (CBT) is widely used in the treatment of this disorder, however, with partial effectiveness, since high rates of recurrenceare observed in the diagnosed population. Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR), on the other hand, is a basic technique of CBT that consists of reactivating the traumatic memory associated with repetitive eye movements, and has been considered as much, or more, effective than CBT. In this perspective, this review was prepared with the objective ofidentifying evidence of the effectiveness of EMDR in the treatment of PTSD. Studies from 2015 to 2020 were analyzed, evaluating the effectiveness of EMDR-based therapy and identifying undefined issues in the field of psychiatry that instigate the investigation of the mnemonic mechanisms of treatment and their applicability in clinical practice in mental health. The results showed that EMDR is beneficial for the treatment of PTSD in several populations, usually with results similar to other therapies. However, there was a scarcity of studies with methodology addressing the mnemonic factors that justify its effectiveness. Of particular interest, none of the analyzed data explored the distinction between the elements of reconsolidation and extinction of memory, which, in thesis, must mediate the therapeutic effectsobtained by EMDR in PTSD patients.

KEYWORDS: Emotion, Eye Movement Desensitization and Reprocessing, Memory Reconsolidation, Memory Extinction, Cognitive-Behavioral Therapy.

1. INTRODUÇÃO

A *Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde* (CID-10) define o TEPT como um estado emocional em que ocorre uma resposta emocionalmente disfuncional devido exposição a um estímulo ou evento altamente estressor, de natureza ameaçadora ou catastrófica, fenômeno que tipicamente desencadeia sintomas evidentes, de ordem física e/ou psíquica, e que perturbam o indivíduo – ou seja, com impacto direto na rotina (OMS, 2012). Nos campos da psiquiatria e da psicologia, o TEPT é considerado uma das principais psicopatologias relacionadas ao estresse e acometeu, apenas na última década, quase 4 % da população mundial (STEIN *et al*., 2010). O transtorno pode ser manifestado por qualquer indivíduo, independente de sexo ou idade (ANDREASEN e BLACK, 2009), embora seja mais comum em mulheres por razões endocrinológicas mediadas pelo estradiol (para mais informações acerca das diferenças sexuais na etiopatogenia do TEPT, ver: COVER *et al.,* 2014; MAENG e MILAD, 2015). Para Costa (2010), com base no cenário de violência vivido no Brasil (é o terceiro lugar no ranking mundial de mortes por arma de fogo entre jovens, bem como o líder em acidentes automobilísticos), nota-se elevada probabilidade de ocorrência de eventos traumáticos e, consequentemente, uma maior prevalência de TEPT − afetando aproximadamente 6,5 % da população (COSTA, 2010).

O transtorno é marcado por ser altamente incapacitante em parcela significativa dos acometidos, podendo causar impacto direto em diversos domínios da rotina, bem como nas finanças dos pacientes/cuidadores (OMS, 2012; APA, 2014). Segundo o Instituto Nacional de Seguro Social (INSS), o país contabilizou mais de oito mil auxílios previdenciários somente noano de 2019 registrados com o CID F.43 (Reações ao Estresse Grave e Transtornos de Adaptação), no qual o TEPT está incluso, dentre outros transtornos de estresse agudo ou grave (BRASIL, 2020).

O tratamento típico do TEPT, assim como ocorre na grande maioria dos transtornos de ansiedade e/ou relacionados ao estresse agudo ou crônico, baseia-se no uso de antidepressivos/ansiolíticos benzodiazepínicos associados à psicoterapia, sendo a TCC a mais comumente utilizada – por exemplo, através de protocolos de terapia de reexposição pela via da aprendizagem de extinção e/ou pela via da reconsolidação/atualização da memória (para uma revisão, ver HAUBRICH e NADER, 2016). Apesar das terapias fármaco-comportamentais disponíveis, o TEPT apresenta altas taxas de recidiva, uma vez que menos de 30 % dos pacientes conseguem

apresentar total remissão após o tratamento tradicional (BERGER, 2009). Neste cenário, inúmeras vertentes da TCC surgiram ao longo das últimas cinco décadas para tratar aspsicopatologias da memória, dentre as quais se destaca a EMDR, aqui traduzido do inglês na íntegra como *Dessensibilização e Reprocessamento por Movimentos Oculares,* uma técnica originalmente criada pela psicóloga americana Francine Shapiro na década de 80. Esta técnicajá foi avaliada em estudos prévios, incluindo uma metanálise de ensaios clínicos randomizados, onde concluiu-se que a EMDR é eficaz para o tratamento do TEPT (CHEN *et al*., 2014); por exemplo, Chen Ling e colaboradores demonstraram que a EMDR é mais efetiva para o tratamento do TEPT em comparação à TCC (CHEN *et al*., 2015).

Na aplicação clínica desta técnica psicoterápica (de integração psicomotora), solicita-se ao paciente que evoque a memória traumática que deseja obter alívio (considerada, aqui, comouma memória disfuncional/patológica), e que se concentre nela e nos eventos negativos associados à sua evocação enquanto, simultaneamente, olha para o dedo do terapeuta com a cabeça em posição fixa; o terapeuta, por sua vez, realiza movimentos alternados – tipicamente horizontais para produzir movimentos bilaterais oculares rítmicos, também denominados de sacádicos (SHAPIRO, 1989). Aqui, nossa hipótese central é que este procedimento visuo espacial crie interferências no processo sináptico de desestabilização/atualização da memória traumática que está sendo evocada; ou seja: criar interferências durante o processo de labilização da memória para permitir sua re-estabilização/reprocessamento (ou reconsolidação) com o objetivo de "esquecer" ou "prejudicar" a lembrança negativa específica de acordo com a teoria da labilização/reconsolidação da memória proposta por Nader em 2000 (para uma revisão, ver HAUBRICH e NADER, 2016).

Assim, sob a perspectiva da hipótese de *"povoar"* a memória de trabalho durante a evocação (criando interferências), a memória se ressignifica com o objetivo de atenuar e/ou induzir o esquecimento dos sintomas psicofisiológicos provenientes do TEPT que, em tese, corrobora com a teoria de geração de interferências pela via da reconsolidação da memória aplicada ao TEPT, conforme literatura da área (NADER, 2003; HAUBRICH e NADER, 2016; SACHER *et al.* 2017). Em suma, a técnica consiste em auxiliar o paciente num ambiente acolhedor e seguro a transmutar memórias negativas em experiências adaptativas de aprendizado, de modo a atualizar permanentemente o conteúdo da memória original dita "disfuncional" (SHAPIRO,

1993; 2017; SHAPIRO; MAXFIELD, 2002).

Considerando os aspectos supradescritos, nota-se a relevância da EMDR no campo dos transtornos de reação ao estresse grave e traumas, ao mesmo tempo que também são observadas importantes lacunas quanto aos fatores que a tornam eficiente enquanto uma intervenção psicoterapêutica. Deste modo, nossa revisão integrativa de literatura objetiva i) apresentar evidências da efetividade da EMDR no tratamento do TEPT, e ii) discutir aspectos centrais da área de neuropsicopatologia da memória através de estudos publicados no período de 2015 a 2020. De modo geral, identificamos e debatemos lacunas no campo da psiquiatria e da psicologia clínica interligando os temas EMDR e TEPT com o objetivo de estimular a investigação científica dos possíveis mecanismos mnemônicos implicados na efetividade da EMDR no TEPT, ou seja, se os efeitos da EMDR são mediados pela via da reconsolidação ou pela via de extinção da memória.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada de acordo com as seis etapas recomendadas por Ganong (1987), a saber: 1) identificação do problema, 2) pesquisa de literatura, 3) coleta de dados, 4) análise crítica dos estudos selecionados, 5) interpretação e discussão dos resultados, e 6) exibição de dados ou apresentação da síntese do conhecimento (GANONG, 1987). A pergunta norteadora utilizada foi: *“Como a literatura internacional descreve nos últimos cinco anos a efetividade clínica da EMDR no tratamento do TEPT?”.*

O levantamento bibliográfico foi realizado em busca *online* nas bases de dados *PubMed, SciELO* e *MEDLINE* utilizando como palavras-chave *“EMDR”* e *“PTSD”* (do inglês, *post- traumatic stress disorder*) e o filtro “*clinical trial*”, quando disponível. Os critérios utilizados para a seleção da amostra foram i) período de publicação (de janeiro de 2015 a abril de 2020), ii) idioma: inglês, e iii) trabalhos publicados como ensaios clínicos randomizados ou não-randomizados que utilizaram a EMDR como método de intervenção no tratamento de pacientescom diagnóstico de TEPT.

Considerando os parâmetros acima descritos, foram selecionados inicialmente 79 artigos, dos quais 60 foram excluídos pela leitura do resumo por não se encaixarem nos critériosde inclusão. Para os 19 estudos restantes empregou-se uma matriz de avaliação contendo as seguintes informações: i) autor principal, país de origem e ano de publicação, ii) natureza do estudo, iii) população/amostragem, iv) principais

achados, além de v) questões em aberto. Apósa leitura integral, outros 7 trabalhos foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão, restando 12 artigos para a análise crítica e discussão – maiores detalhes estão descritos na ***Figura 1***.

Figura 1. Fluxograma da seleção dos artigos científicos publicados 2015 a 2020.

PubMed (n=77)
SciELO (n=2)
MEDLINE (n=0)

Artigos duplicados (n=0)

Artigos encontrados (n=79)

Excluídos pela leitura do título e *abstract* (n=60)

Selecionados para a leitura integral (n=19)

Excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão (n=7)

Estudos incluídos na revisão integrativa (n=12)

Fonte: Os autores (2020).

3. RESULTADOS

O ***Quadro 1*** apresenta os artigos selecionados para a revisão, expondo de forma objetivaos principais achados de cada estudo. Como forma de avaliar o panorama geral da efetividade da EMDR no tratamento do TEPT, buscou-se identificar os seguintes pontos fundamentais: i) as características das populações estudadas, ii) o tipo de estudo, iii) a efetividade da EMDR, iv)as comparações entre EMDR e outras terapias, além de v) questões em aberto dos respectivos estudos. Esta estrutura foi organizada para sintetizar os resultados dos artigos selecionados, comparando

objetivamente seus resultados para determinar quando e em quais circunstâncias a EMDR foi efetiva no tratamento do TEPT.

Quadro 1. Resumo dos estudos selecionados.

Autor, ano e país de origem	**População/ Amostragem**	**Tipo**	**Principais achados**	**Questões em aberto**
ACARTURK, Ceren *et al*., 2016 Países Baixos	Refugiados sírios adultos com diagnóstico deTEPT (n=70)	ECR	A EMDR foi eficaz no alívio dos sintomas de TEPT e depressão, e os resultados se mantiveram durante 5 semanas de *follow-up.* O grupo controle manteve os sintomas de TEPT.	Avaliar a efetividade da terapia a longo prazo nos refugiados.
BOUKEZZI, Sarah *et al*., 2017 França	Adultos com diagnóstico de TEPT (n=18)	ECNR	A EMDR foi eficiente para reduzir sintomas de TEPT e restaurar a organização estrutural do cérebro.	Os mecanismos relativos ao aumento da densidade neuronal em áreas específicas ainda precisam ser elucidados.
DE BONT, P. A. J. M. *et al*., 2016 Países Baixos	Adultos com diagnóstico de TEPT e transtorno psicótico associado (n=155)	ECR	Os grupos tratados coma PE* e EMDR tiveram maior redução dos sintomas de psicose e TEPT do que o grupo controle, sendo os efeitos da PE mais duradouros do que os da EMDR. Ainda, a EMDR não foi efetiva na redução dos sintomas depressivos e nenhuma das terapias teve efeito relevante na redução dos sintomas psicóticos associados (como alucinações audiovisuais).	Examinar outras experiências alucinatórias que não verbais, especialmente alucinações visuais,e monitorar as variáveis durante e entre as sessões da terapia, pois podemexistir mudanças durante o tratamento.
DE ROOS, Carlijn *et al*., 2017 Inglaterra	Adultos com diagnóstico de TEPT (n=103)	ECR	Ambos grupos EMDR e TCC apresentaram redução nos sintomas de TEPT maior que o grupo controle, havendo persistência dos benefícios no *follow-up* de 3 e 12 meses.	São necessários estudos avaliando a eficácia dessas terapias em pacientes com múltiplos traumas e antes dos 8 anos de idade.

FARINA, Benedetto *et al*., 2015 Itália	Adultos com diagnóstico de TEPT (n=6)	ECNR	Todas as sessões de EMDR na amostra foram eficazes para melhorar os sintomas do transtorno.	Estudar de modo específico os efeitos da movimentação dos olhos em comparação com a ausência de movimentação.

HIMMERICH, Hubertus *et al*., 2016 Alemanha	Soldados alemães diagnosticados com TEPT (n=38)	ECNR	Ambos os grupos demostraram uma diminuição significativa dos sintomas de TEPT após o tratamento, havendo redução no nível de alguns marcadores tumorais.	Fazer uma avaliação longitudinal com mais participantes e incluindo um grupo controle sem tratamento.
KARATZIAS, Thanos *et al*., 2019 Reino Unido	Adultos com deficiência intelectual com diagnóstico de TEPT (n=29)	ECR	Após o tratamento e durante o *follow-up* de 3 meses, participantes do grupo tratado com EMDR + SC* deixaram de apresentar sintomas de TEPT em comparação ao grupo tratado somente com SC.	Estudar os mecanismos específicos em pacientes com deficiências cognitivas.
NIJDAM, Mirjam J. *etal*., 2018 Países Baixos	Adultos com diagnóstico de TEPT (n=116)	ECR	Ambas terapias de BEP* e EMDR resultaram similarmente em uma redução significativa dos sintomas de TEPT.	Investigar qual terapia contribui mais para o desenvolvimento pós-traumático, pois ele pode ajudar a compreender o decurso do TEPT.
SACK, Martin*et al*., 2016 Alemanha	Adultos com diagnóstico de TEPT (n=139)	ECR	Todos os grupos apresentaram melhora dos sintomas de TEPT, porém, os grupos de EMDR e EF* apresentaram melhora significativa em relação ao grupo controle.	Investigar qual o mecanismo exato que efetiva o tratamento e efeitos além da estimulação visual (como a visão do paciente sobre o tratamento).
SCHUBERT, Sarah J. *et al*., 2016 Austrália	Adultos com sintomas de TEPT após guerra no Timor Leste(n=23)	ECNR	O tratamento com a EMDR resultou em redução significativa dos sintomas de TEPT, depressão e ansiedade.	Investigar se outros fatores, que não a EMDR, influenciaram a melhora dos sintomas, como cultura, contexto social ou religião.

TANG, Tze-Chun *et al*. 2015 Taiwan	Adolescentes com TEPT,TDM ou ideação suicida após tufão Moratok (n=83)	ECNR	A EMDR foi significativamente mais efetiva que a TAU* para a redução dos sintomas de depressão, ansiedade e vivacidade da memória traumática.	Identificar fatores específicos que contribuam para a efetividade da terapia e avaliar adolescentes com outros traumas, que não uma catástrofe natural.
TER HEIDE, F. *et al*., 2016 Países Baixos	Refugiados adultos com diagnóstico de TEPT (n=72)	ECR	Ambas as terapias de EMDR e TAU foram eficazes de forma equivalente na redução dos sintomas de TEPT.	Avaliar a melhora do grupo de refugiados poderia em comparação a um grupo com outros tipos de trauma.

Fonte: Elaborado pelos autores (2020).
* BEP = *brief electric psychotherapy* (eletroconvulsoterapia); ECR = ensaio clínico randomizado; ECNR = ensaio clínico não-randomizado; EF = *eyed fixed* (olhos fixos); PE = *prolonged exposure* (exposição prolongada – utilizada em protocolos de extinção da memória); SC = *standard care* (tratamento padrão); TAU = *treatment as usual* (tratamento usual).

A EMDR é utilizada como uma alternativa não-farmacológica no tratamento do TEPT, tendo apresentado resultados positivos ao longo do tempo (CHEN *et al*., 2015; CHEN *et al*., 2014). Parcela significativa dos estudos analisados a compararam com outras estratégias não- farmacológicas, sendo que a EMDR, de modo geral, demonstra resultados equivalentes às outras terapias. Ainda, todos os pacientes tratados com EMDR tiveram alguma melhora em comparação aos pacientes dos grupos controle (que não realizaram psicoterapia); portanto, nota-se que a EMDR é benéfica em todos os estudos.

Em cerca de 40 % dos trabalhos selecionados, a população analisada foi composta por participantes adultos diagnosticados com TEPT sem a presença de um contexto ou evento gerador do trauma em comum (BOUKEZZI *et al*., 2017; SACK *et al*., 2016; FARINA *et al*., 2015). Em contrapartida, os demais estudos buscaram estabelecer amostras homogêneas, com pacientes que, além de possuírem um diagnóstico de TEPT, sofreram o mesmo tipo de trauma,como vítimas de guerra ou catástrofe natural, refugiados, soldados ou indivíduos que possuemuma comorbidade secundária em comum, como psicose ou algum nível de prejuízo nas funções neuropsicológicas (KARATZIAS *et al*., 2019; ACARTURK *et al*., 2016; HIMMERICH *et al*., 2016).

Sobre o tipo de estudo e abordagens, sete dos estudos foram ensaios clínicos

randomizados, dentre os quais seis realizaram uma comparação dos efeitos da EMDR *versus* outro tipo de terapia. Em três estudos, a terapia comparada foi descrita como usual ou padrão, de modo que se destacaram a comparação da EMDR com eletroconvulsoterapia (NIJDAM *et al*., 2018) e com *eye fixed* (um protocolo similar ao da EMDR, mas sem a movimentação dos olhos) (SACK *et al*., 2016), que possuem metodologias mais distantes do padrão. A EMDR também foi comparada à exposição prolongada (terapia comumente utilizada para o tratamentode TEPT e fobias pela via da extinção da memória) (DE BONT *et al.*, 2016; HAUBRICH e NADER, 2016) e à clássica TCC (DE ROOS *et al*., 2017). Ademais, a maior parte dos estudos não utilizou grupo controle (75 %) como parte da análise nem *follow-up* após as intervenções (neste caso, aproximadamente 66 %).

Importante destacar que a EMDR foi considerada benéfica em todos os artigos, diferenciando-se apenas na intensidade deste benefício. A EMDR também apresentou resultados equiparáveis ou superiores quando comparada a outras terapias, sendo inferior apenas no estudo realizado por De Bont e colaboradores, em que foi comparada à terapia de exposição prolongada; aqui, ressalta-se que a população estudada foi composta por pacientes com diagnóstico de TEPT e transtorno psicótico associado (DE BONT *et al*., 2016).

De modo geral, os artigos aqui analisados expõem a falta de um entendimento maior sobre os fatores que determinam os efeitos da EMDR sobre o TEPT. Salienta-se, ainda, que deacordo com a literatura neurocientífica da memória, hoje é consenso entre psicólogos e neurocientistas de que o TEPT é um transtorno da memória; para uma revisão sobre as bases neurais implicadas nas diferentes fases da memória no TEPT em humanos e modelos animais, ver Haubrich e Nader (2016) e Sachser *et al.* (2017). Sob esta perspectiva, elencamos algumasquestões em aberto – de interesse para futuras pesquisas nesta área, a saber: i) necessidade de se realizar a intervenção em populações mais amplas e com maior gama de detalhes individuaisanalisados (como religião, cultura e níveis econômico e educacional), ii) a realização de avaliações longitudinais para o monitoramento de múltiplas variáveis durante o processo da terapia, considerando especialmente os fatores de desistência, e iii) quais seriam os mecanismos neurobiológicos e comportamentais implicados na estimulação visual via EMDR, além dos aspectos mnemônicos envolvidos na teoria do reprocessamento. Por exemplo, nenhum dos trabalhos nos últimos cinco anos citou as diferenças entre protocolos comportamentais, sejam eles farmacológicos ou

puramente não-invasivos, na tentativa de explicar como que a EMDR exerce seus efeitos no cérebro e no comportamento humano – por exemplo, se é através da viada reconsolidação (atualização) ou da extinção (diminuição da resposta de medo associada ao evento) da memória.

4. DISCUSSÃO

Em um estudo clínico randomizado que aplicou a EMDR em 22 pacientes com TEPT, Shapiro (1989) originalmente observou que o alívio significativo das respectivas queixas emocionais ocorria em todos os indivíduos que receberam o tratamento quando comparados aogrupo controle (SHAPIRO, 1989). Os artigos avaliados nesta revisão corroboram com os principais achados da pioneira na técnica, ou seja, em todos os estudos que utilizaram a EMDR como método de intervenção foram encontrados resultados positivos no tratamento psicológico/psiquiátrico do TEPT. Essa constatação também é observada em outras revisões de literatura, conforme Novo *et al.,* (2018) e Chen *et al.,* (2014).

Outro aspecto a ser considerado é que o próprio estudo de Shapiro (1989) teve uma amostra multiforme (heterogênea) composta por pacientes expostos às mais diversas situações traumáticas, como Guerra do Vietnã, abuso sexual na infância, agressão física ou outros traumas emocionais. A idade dos participantes variava de 11 a 53 anos e a escolaridade variava desde oensino fundamental até a pós-graduação, sugerindo que seu uso pode ser aplicado em diferentes faixas-etárias e níveis de escolaridade (SHAPIRO, 1989). Ao observarmos os resultados dos estudos desta revisão, várias amostras específicas foram analisadas, incluindo de indivíduos que passaram por situações de guerra ou desastres naturais, além de adolescentes e adultos portadores de outras comorbidades mentais (KARATZIAS *et al*., 2019; DE BONT *et al*., 2016; SCHUBERT *et al*., 2016; TANG *et al*., 2015; VAN DEN BERG *et al*., 2015).

Como previamente mencionado, sabemos que o tratamento do TEPT, assim como da maioria dos transtornos de ansiedade, é baseado no uso de antidepressivos e psicoterapia. Estudos indicam benefício na redução dos sintomas psicofisiológicos com o emprego de fármacos β-bloqueadores logo após o episódio do trauma (na tentativa de bloquear, assim, a consolidação da memória traumática) (ANDREASEN; BLACK, 2009). A TCC é a mais comumente utilizada para o tratamento do TEPT (DALGALARRONDO, 2018; SHAPIRO, 1989), e foi um dos alvos de comparação com

a EMDR nos estudos aqui avaliados. Uma tentativa de vincular tratamento cognitivo-comportamental com psicofarmacologia no tratamento do TEPT é observada nos estudos pioneiros de Brunet *et al.* (2008). Neste trabalho, o uso do β-bloqueador propranolol administrado imediatamente após a reativação da memória traumática foi capaz de reduzir os sintomas fisiológicos característicos do TEPT (BRUNET *et al.,* 2008); aqui, destaca-se que os efeitos na redução dos sintomas físicos são provenientes do processo de reconsolidação da memória, cuja teoria foi proposta pelo psicólogo e neurocientista, Karim Nader em 2000. Para uma revisão acerca dos aspectos neurais e comportamentais associados aos processos de consolidação, reconsolidação, extinção e esquecimento da memória no TEPT, sugerimos as revisões de Nader (2003), Haubrich e Nader (2016) e Sachser *et al.,* (2017).

De Roos *et al.* (2017) concluiu que TCC e EMDR foram igualmente eficazes para a redução dos sintomas de TEPT, ansiedade, depressão e problemas comportamentais, e mantiveram taxas de remissão clinicamente significativas no *follow-up* (de 3 e 12 meses), sendo que na EMDR esses ganhos foram alcançados com menos horas de sessões em relação à TCC (DE ROOS *et al*., 2017). De modo geral, a EMDR apresentou benefícios imediatos equivalentes às terapias consideradas usuais, mas seu benefício a longo prazo aparenta ser mais duradouro (KARATZIAS *et al*., 2019; ACARTURK *et al*., 2016).

Diante disso, o protocolo terapêutico da EMDR consiste em diferentes etapas, iniciandopela anamnese e planejamento do tratamento, seguida, respectivamente, da preparação do paciente, da avaliação da memória alvo, da dessensibilização da memória, da instalação de uma cognição positiva, da sondagem corporal e fechamento. A última etapa ocorre em uma nova sessão, na qual se reavalia o paciente para o seguimento do tratamento (BRUNNET *et al.*, 2014;SHAPIRO, 1989). Na fase de dessensibilização da memória, em que ocorre a intervenção propriamente dita, o terapeuta solicita ao paciente que evoque a memória traumática durante a realização de uma série de movimentos repetitivos dos olhos por certos períodos de tempo. Assim, sob a perspectiva da hipótese de povoar a memória de trabalho durante a evocação do trauma (para criar interferências), a memória se desestabiliza ao passo de poder ser ressignificada (ou reconsolidada) visando reduzir a eclosão dos sintomas psicofisiológicos característicos do TEPT (SHAPIRO, 1993; 2017; SHAPIRO; MAXFIELD, 2002), corroborando com a metodologia utilizada nos protocolos que utilizam a reconsolidação da memória como abordagem comportamental ou associada

a algum psicofármaco – normalmente antidepressivos e/ou benzodiazepínicos.

Também é apontada uma influência do contexto onde é aplicada a terapia sobre os resultados obtidos. Um ambiente confortável e seguro relaciona-se a uma resposta de ansiedade menor, além de uma menor sensibilidade frente a estímulos inespecíficos (IZQUIERDO; CAMAROTA, 2004). Joseph Wolpe (1954), criador das técnicas de *dessensibilização sistemática,* afirma que o estado mental e físico de relaxamento é crucial para atingir os efeitos positivos sobre parâmetros de ansiedade (WOLPE, apud SHAPIRO, 1989). Nesta etapa, a memória traumática é dessensibilizada por sugestões positivas, introduzidas por um curto período, seguida por técnicas de relaxamento muscular. O processo de ressignificação da memória traumática tende a exigir diversas sessões para que ocorra diminuição dos sintomas. Define-se como um processo lento e gradual, no qual muitas sessões são necessárias antes de se atingir o objetivo final na dessensibilização total das raízes da ansiedade ocasionadas pelo trauma, o que também sugere um fenômeno mediado pelo processo de extinção da memória emocional (pela hipótese de reexposição prolongada). Desta forma, um dos objetivos primordiais da EMDR é a necessidade de unir a dessensibilização sistemática associada à evocação da memória original em um curto período de tempo, porém através de múltiplas sessões (SHAPIRO, 1989).

Já foi proposto que a terapia tenha como base biológica a reconsolidação da memória, pois se observou clinicamente que a modificação da memória ocorre de forma duradoura, especialmente quando comparadas aos protocolos clássicos de aprendizagem por extinção nas psicoterapias caracterizadas pelo emprego de múltiplas sessões de intervenção (SOLOMON &SHAPIRO, 2008). Assim sendo, as várias sessões que compõe o tratamento para obtenção dosefeitos desejados se assemelham mais ao processo de extinção do que o processo de reconsolidação da memória (SHAPIRO, 1993; SHAPIRO; MAXFIELD 2002). Outros estudosadmitem a possibilidade destes efeitos serem interpretados de formas distintas, necessitando a realização de novos trabalhos visando dissociar os reais efeitos da EMDR (ou seja, se seus efeitos são mediados pela via da extinção, da reconsolidação ou até mesmo da indução do esquecimento da memória traumática).

Três estruturas do encéfalo foram estudadas em trabalhos investigando as bases biológicas da intervenção com EMDR no TEPT. Em estudos de neuroimagem de pacientes comTEPT tratados com EMDR, observou-se redução volumétrica de massa cinzenta no córtex pré-frontal medial e no hipocampo de pacientes diagnosticados

com TEPT em comparação aos grupos controle – esse último composto por pacientes que não vivenciaram uma experiência potencialmente traumática com impacto significativo na rotina; também, há relatos de aumento na atividade metabólica de regiões límbicas do encéfalo, especialmente na amígdala (O'DOHERTY *et al.*, 2015; ANDREASEN; BLACK, 2009; RAUCH *et al.*, 2003).

Nessa perspectiva, Boukezzi *et al.,* (2017) realizou uma comparação entre neuroimagens de pacientes com TEPT antes e depois de receberem a terapia de EMDR. Os achados evidenciaram um aumento de massa cinzenta do córtex pré-frontal nos pacientes que obtiveram melhora dos sintomas após a EMDR, corroborando para a hipótese de influência da terapia no processamento da memória e na remodelação de estruturas neurais. Apesar disso, não se pôde definir se existem alterações morfológicas em particular, como alterações na arborização dendrítica, ou expressão de proteínas específicas (BOUKEZZI *et al.*, 2017), evidenciando a necessidade de realização de estudos complementares focados no entendimento dos mecanismos mnemônicos e neuronais envolvidos nos efeitos da EMDR.

Recentemente, em roedores, foi proposta uma base neurobiológica explorando os efeitos da EMDR na atenuação do medo condicionado (modelo animal de TEPT); neste trabalho foi descoberto o papel do colículo superior na mediação das respostas aversivas (BAEK *et al.,* 2019). Os autores discutem a importância da pesquisa translacional para uma melhor compreensão das bases celulares, moleculares e estruturais envolvidas nos efeitos da EMDR como método terapêutico do TEPT. Ainda, é importante destacar outros estudos em ratos que utilizaram estratégias não-farmacológicas como a EMDR para atenuar os sintomas provenientes do TEPT estudando o fenômeno da reconsolidação da memória, conforme demonstrado recentemente utilizando estímulos distratores e apetitivos; os efeitos encontrados nestes trabalhos são duradouros na atenuação das respostas condicionadas de medo e são mediados pela região CA1 do hipocampo dorsal (CRESTANI *et al.,* 2015; HAUBRICH *et al.,* 2015).

Em aspectos referentes à psicologia clínica e à psiquiatria, uma análise geral nos permite observar que a maioria dos estudos não fez uma especificação sobre os pacientes que estavam em uso de medicamentos e sobre seu histórico de terapias prévias. Apesar destes aspectos terem sido citados, não foi reconhecida uma investigação e análise de dados específica acerca das diferenças entre pacientes em uso de medicação *versus* sem tratamento farmacológico. Outras situações que

poderiam ser avaliadas seriam a de pacientes com histórico de recidiva ou com a realização prévia de outras terapias sem a obtenção de melhora significativa, especialmente considerando que a EMDR tende a apresentar um melhor desempenho quando comparada a outras terapias usuais.

Esperamos que através de estudos futuros possamos elucidar importantes lacunas acerca do uso e/ou do aperfeiçoamento da EMDR, visto que a literatura recente tem considerado a EMDR como uma técnica eficaz e não-invasiva no tratamento do TEPT. No entanto, ainda não compreendemos detalhes acerca das bases biológicas e comportamentais associadas aos efeitos da EMDR tanto em humanos quanto através de estudos realizados em modelos animais.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho apresentamos os principais resultados de pesquisa com o objetivo de avaliar a efetividade da EMDR no TEPT, em humanos, nos últimos cinco anos. A principal limitação encontrada nos dados apresentados nesta revisão refere-se à escassez de estudos com metodologia adequada. O fator da inexistência de amostras homogêneas limita a análise e interpretação dos resultados, e alguns aspectos dificultam a comparação entre os trabalhos que devem ser analisados para avaliação da resposta terapêutica.

É imprescindível destacarmos que nenhuma das literaturas aqui analisadas trata da importante distinção entre os fenômenos de reconsolidação e de extinção da memória. Portanto, não está claro se a EMDR atualiza a memória disfuncional através do processo de reconsolidação ou, ainda, se seus efeitos são mediados pelo processo de extinção da memória. Neste cenário, acredita-se que a resposta desta pergunta possa ser elucidada a partir de ensaios pré-clínicos em ratos utilizando o condicionamento pavloviano como método para induzir o trauma, e movimentos bilaterais alternados nas vibrissas em diferentes períodos de tempo para padronizar um modelo para estudo pré-clínico da EMDR. É importante mencionar que os avanços nas terapias psicológicas e psiquiátricas partem de estudos translacionais, justificando a necessidade da realização de testes comportamentais com (e sem) o emprego de fármacos para verificar as diferenças dos efeitos da EMDR nos processos de reconsolidação e extinção que, como sabemos, é dependente de tempo de reexposição.

Corroborando com a literatura neurocientífica vigente no campo da memória emocional, acreditamos que a EMDR no TEPT atue i) facilitando a extinção, mantendo a resposta condicionada extinta ao longo do tempo (por exemplo, prevenindo sua recuperação espontânea), e/ou 2) promovendo a atualização permanente da memória original pela via da reconsolidação; ou seja, hipóteses que devem ser testadas em modelos experimentais de TEPT.

CONFLITO DE INTERESSE

Não.

AGRADECIMENTOS

TWI e IB agradecem aos membros da banca de avaliação da monografia do Curso de Graduaçãoem Medicina da Unochapecó. TWI, IB, MZ e RMS agradecem a Prof. Dra. Ana Paula Crestani (Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da USP-Ribeirão Preto) pela leitura crítica e comentários na versão final deste manuscrito. MZ e RMS agradecem ao Prof. Dr. Jonathan Lee (School of Psychology, University of Birmingham, UK) por sua colaboração no início deste trabalho.

Este projeto é financiado pelo Fundo de Apoio à Pesquisa da Unochapecó – Programa PIBIC/FAPE (Edital 032/Reitoria/2019).

REFERÊNCIAS

ACARTURK, Ceren *et al*. The efficacy of eye movement desensitization and reprocessing forpost-traumatic stress disorder and depression among Syrian refugees: Results of a randomizedcontrolled trial. **Psychological Medicine**, v. 46, n. 12, p. 2583-2593, 2016.

APA. American Psychiatric Association. **DSM-5**: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. p. 464-476.

ANDREASEN, Nancy C.; BLACK, Donald W. **Introdução a Psiquiatria.** 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2009.

BAEK, Jinhee *et al*. Neural circuits underlying a psychotherapeutic regimen for fear disorders. **Nature**, v. 566, n. 7744, p. 339-343, 2019.

BERGER, William *et al*. Pharmacologic alternatives to antidepressants in posttraumatic stressdisorder: a systematic review. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 33, n. 2, p. 169-180, 2009.

BOUKEZZI, Sarah *et al*. Grey matter density changes of structures involved in Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) after recovery following Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) therapy. **Psychiatry Research: Neuroimaging**, v. 266, [s.n], p. 146- 152, 2017.

BRASIL. Ministério da Previdência Social. **Acompanhamento Mensal do Benefício Auxílio-Doença Previdenciário Concedido Segundo os Códigos da CID-10 - Janeiro a Dezembro de 2019.** Disponível em: <http://sa.previdencia.gov.br/site/2020/03/Acompanhamento- Mensal_Auxilio-Doenca-Previdenciario_2019_completo_CID-10.pdf>. Acesso em: 22 abr. 2020.

BRUNET, Alain *et al*. Effect of post-retrieval propranolol on psychophysiologic responding during subsequent script-driven traumatic imagery in post-traumatic stress disorder. **Journal ofPsychiatric Research**, v. 42, n. 6, p. 503-506, 2008.

BRUNNET, Alice Einloft *et al*. Dessensibilização e reprocessamento por movimentos oculares(EMDR) para transtorno de estresse pós-traumático: uma revisão sistemática. **Gerais: RevistaInterinstitucional de Psicologia**, v. 7, n. 1, p. 119-131, 2014.
CHEN, Ling *et al*. Eye movement desensitization and reprocessing versus cognitive-behavioraltherapy for adult posttraumatic stress disorder: systematic review and meta-analysis. **The Journal of Nervous and Mental Disease**, v. 203, n. 6, p. 443-451, 2015.

CHEN, Ying-Ren *et al*. Efficacy of eye-movement desensitization and reprocessing for patientswith posttraumatic-stress disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. **PLoS One**,v. 9, n. 8, p. e103676, 2014.

COSTA, Mariana Fernandes. **Análise fatorial confirmatória dos sintomas do transtorno deestresse pós-traumático em adultos assistidos pelo Programa Médico de Família deNiterói**. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva). Rio de Janeiro: Universidade Federal Fluminense, 2010.

COVER K *et al.* Mechanisms of estradiol in fear circuitry: implications for sex diferences in psychopathology. **Translational Psychiatry.** v. 4, n. 8, p. 3-9, 2014.

DE ROOS, Carlijn *et al*. Comparison of eye movement desensitization and reprocessing therapy, cognitive behavioral writing therapy, and wait-list in pediatric posttraumatic stress

disorder following single-incident trauma: a multicenter randomized clinical trial. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 58, n. 11, p. 1219-1228, 2017.

FARINA, Benedetto *et al*. Neurophysiological correlates of eye movement desensitization andreprocessing sessions: preliminary evidence for traumatic memories integration. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, v. 35, n. 6, p. 460-468, 2015.

GANONG, Lawrence H. Integrative reviews of nursing research. **Research in Nursing & Health**, v. 10, n. 1, p. 1-11, 1987.

HAUBRICH, Josue *et al*. Reconsolidation allows fear memory to be updated to a less aversivelevel through the incorporation of appetitive information. **Neuropsychopharmacology**, v. 40,n. 2, p. 315, 2015.

HAUBRICH, Josue; NADER, Karim. Memory reconsolidation. In: **Behavioral Neuroscience of Learning and Memory**. Cham: Springer, 2016. p. 151-176.
HIMMERICH, Hubertus *et al*. Serum concentrations of TNF-a and its soluble receptors duringpsychotherapy in German soldiers suffering from combat-related PTSD. **Psychiatria Danubina**, v. 28, n. 3, p. 293-298, 2016.

IZQUIERDO, Ivan; CAMAROTA, Martin. A extinção de memórias no processo terapêutico. **Terapia Cognitivo-Comportamental na Crática Psiquiátrica**, p. 58-63, 2004.

KARATZIAS, Thanos *et al*. A mixed-methods, randomized controlled feasibility trial of Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) plus Standard Care (SC) versus SC alone for DSM-V Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) in adults with intellectual disabilities.**Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities**, v. 32, n. 4, p. 806-818, 2019.

KESSLER, Ronald C. *et al*. Trauma and PTSD in the WHO world mental health surveys. **European Journal of Psychotraumatology**, v. 8, n. 5, p. 1353383-1441582, 2017.

LIU, Jing *et al*. The efficacy of cognitive behavioural therapy in somatoform disorders and medically unexplained physical symptoms: A meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Affective Disorders**, v. 245, p. 98-112, 2018.

MAENG, Lisa; MILAD, Mohammed. Sex differences in anxiety disorders: interactions between fear, stress, and gonadal hormones. **Hormones and Behaviors.** v. 76, p. 106-117, 2015.

MENDES, Karina Dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVÃO, Cristina Maria. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto-Enfermagem**, v. 17, n. 4, p. 758-764, 2008.

NADER, Karim. Memory traces unbound. **Trends in Neurosciences**, v. 26, n. 2, p. 65-72, 2003.

NIJDAM, Mirjam J. *et al*. Turning wounds into wisdom: Posttraumatic growth over the course of two types of trauma-focused psychotherapy in patients with PTSD. **Journal of Affective Disorders**, v. 227, [s.n], p. 424-431, 2018.
NOVO, P. Navarro *et al*. 25 years of Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR): The EMDR therapy protocol, hypotheses of its mechanism of action and a systematic review of its efficacy in the treatment of post-traumatic stress disorder. **Revista de**

Psiquiatriay Salud Mental, v. 11, n. 2, p. 101-114, 2018.

O'DOHERTY, Daniel CM *et al*. A systematic review and meta-analysis of magnetic resonanceimaging measurement of structural volumes in posttraumatic stress disorder. **Psychiatry Research: Neuroimaging**, v. 232, n. 1, p. 1-33, 2015.

OMS. **CID-10**. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. 10. ed. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 2012.

RAUCH, Scott L. *et al*. Selectively reduced regional cortical volumes in post-traumatic stress disorder. **Neuroreport**, v. 14, n. 7, p. 913-916, 2003.

ROTHER, Edna Terezinha. Revisão sistemática X revisão narrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 20, n. 2, p. 5-6, 2007.

SACHSER, Ricardo Marcelo *et al.* Forgetting of what was once learned: exploring the role of postsynaptic ionotropic glutamate receptors on memory formation, maintenance, and decay. **Neuropharmacology,** v. 112 (Pt A), p. 94-103, 2017.

SACK, Martin *et al*. A comparison of dual attention, eye movements, and exposure only duringeye movement desensitization and reprocessing for posttraumatic stress disorder: results from a randomized clinical trial. **Psychotherapy and Psychosomatics**, v. 85, n. 6, p. 357-365, 2016.

SCHUBERT, Sarah J. *et al*. The effectiveness of eye movement desensitization and reprocessing therapy to treat symptoms following trauma in Timor Leste. **Journal of Traumatic Stress**, v. 29, n. 2, p. 141-148, 2016.

SHAPIRO, Francine. Efficacy of the eye movement desensitization procedure in the treatmentof traumatic memories. **Journal of Traumatic Stress**, v. 2, n. 2, p. 199-223, 1989.

SHAPIRO, Francine. Eye movement desensitization and reprocessing (EMDR) in 1992. **Journal of Traumatic Stress**, v. 6, n. 3, p. 417-421, 1993.

SHAPIRO, Francine. **Eye movement desensitization and reprocessing (EMDR) therapy: Basic principles, protocols, and procedures.** 3.ed. New York: The Guilford Press, 2017.

SHAPIRO, Francine; MAXFIELD, Louise. Eye movement desensitization and reprocessing (EMDR): Information processing in the treatment of trauma. **Journal of Clinical Psychology**,v. 58, n. 8, p. 933-946, 2002.

SOLOMON, Roger M.; SHAPIRO, Francine. EMDR and the adaptive information processingmodel: potential mechanisms of change. **Journal of EMDR Practice and Research**, v. 2, n. 4,p. 315-325, 2008.

SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, Michelly Dias da; CARVALHO, Rachel de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein (São Paulo)**, v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010.

STEIN, Dan J. *et al*. Cross-national analysis of the associations between traumatic events and suicidal behavior: findings from the WHO World Mental Health Surveys. **PloS One**, v. 5, n. 5,p. e10574, 2010.

TANG, Tze-Chun et al. Eye movement desensitization and reprocessing for treating psychological disturbances in Taiwanese adolescents who experienced Typhoon Morakot.

TheKaohsiung Journal of Medical Sciences, v. 31, n. 7, p. 363-369, 2015.

TER HEIDE, F. Jackie June *et al*. Eye movement desensitisation and reprocessing therapy v. stabilisation as usual for refugees: Randomised controlled trial. **The British Journal of Psychiatry**, v. 209, n. 4, p. 311-318, 2016.

VAN DEN BERG, David PG *et al.* EMDR y psicosis: Pautas de conceptualización y tratamiento. **Journal of EMDR Practice and Research**, v. 9, n. 1, p. 29E-45E, 2015.

CAPÍTULO 12

IMUNOTERAPIA NA DOENÇA DE HUNTINGTON: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Rafael Ribeiro Hernandez Martin
Acadêmico de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora-Suprema
Endereço: Alameda Salvaterra, 200 - Salvaterra, Juiz de Fora - MG, 36033-003
E-mail: rafaelrhernandezmartin@gmail.com

Bruna de Alcântara Veloso Gontijo
Acadêmica de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora-Suprema
Endereço: Alameda Salvaterra, 200 - Salvaterra, Juiz de Fora - MG, 36033-003
E-mail: brunalcantara13@gmail.com

Joyce de Souza Guimarães
Acadêmica de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora-Suprema
Endereço: Alameda Salvaterra, 200 - Salvaterra, Juiz de Fora - MG, 36033-003
E-mail: joyceguimaraes.med2015@gmail.com

Rafaela Germano Toledo
Acadêmica de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora-Suprema
Endereço: Alameda Salvaterra, 200 - Salvaterra, Juiz de Fora - MG, 36033-003
E-mail: rafaelagrmn@gmail.com

Bárbara Morando Kalil Patricio
Acadêmica de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora-Suprema
Endereço: Alameda Salvaterra, 200 - Salvaterra, Juiz de Fora - MG, 36033-003
E-mail: barbaramorando@poli.ufrj.br

Liz de Albuquerque Lessa Villa Verde
Acadêmica de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora-Suprema
Endereço: Alameda Salvaterra, 200 - Salvaterra, Juiz de Fora - MG, 36033-003
E-mail: lizdealbuquerque1@gmail.com

Harleson Lopes de Mesquita
Professor do Departamento de Imunologia e Microbiologia da Faculdade de Ciências Médicas eda Saúde de Juiz de Fora - Suprema
Endereço: Alameda Salvaterra, 200 - Salvaterra, Juiz de Fora - MG, 36033-003
E-mail: harlefar@hotmail.com

Amanda Leite Sousa
Acadêmica do 9° período de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (FCMS/JF - SUPREMA)
Instituição: Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (FCMS/JF -

SUPREMA)
Endereço: José Francisco Garcia,555 - Tiguera, Juiz de Fora – MG, Brasil
E-mail: sousaamnd@gmail.com

Laura Cardoso Guimarães
Acadêmica do 11° período de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (FCMS/JF - SUPREMA)
Instituição: Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (FCMS/JF - SUPREMA)
Endereço: Chanceler Oswaldo Aranha, 135 - São Mateus, Juiz de Fora – MG, Brasil
E-mail: lauracguimaraes@yahoo.com.br

RESUMO: A imunoterapia (IT) é promissora no tratamento da doença de Huntington (DH), uma doença genética desencadeada pelo desdobramento da proteína huntingtina com um trato de poliglutamina(CAG) que se repete múltiplas vezes e, como consequência, haverá uma morte seletiva de neurônios, levando à perda de coordenação motora e demência progressiva. Objetivos. Investigaro desempenho da IT na DH através de uma revisão sistemática. Métodos. Foram analisados estudos em fases pré-clínica e clínica publicados originalmente em inglês, tendo como referência a base de dados MEDLINE. Para tanto, foram utilizadas as palavras-chave "IT", "Doença de Huntington" e "Doenças neurodegenerativas", sendo seus sinônimos obtidos através do MeSH. Os critérios de inclusão foram estudos sobre o uso da IT para a DH, sendo os de exclusão estudoscom métodos pouco claros e publicações disponíveis somente em resumo. A recomendação PRISMA foi utilizada com o intuito de melhorar o relato da revisão sistemática. Resultados. Na DH ocorre desregulação de mecanismos imunes, gerando ativação microglial e elevação de citocinas inflamatórias, até mesmo antes da fase sintomática. Os imunoterápicos destinados a restaurar a função normal dessas vias deveriam, em teoria, ter o potencial para desacelerar a doença e melhorar as características. Alguns deles mostraram resultados promissores em modelosanimais na DH, mas não conseguiram reproduzir eficácia equivalente em ensaios clínicos. Além disso, indivíduos identificados geneticamente nos estágios iniciais podem apresentar benefícios particulares ao passo que os fármacos atingem tecidos periféricos além do cérebro. Estudos in vitro sugerem que a co-expressão da cadeia única de Anticorpos Fv (acFv) à proteína huntingtina reduz a agregação de sequências GAC, logo, pressupõe-se que aplicações semelhantes dessa tecnologia podem fornecer um meio de induzir expressão endógena de anticorpos na DH. Um protocolo de imunização ativo relatou que a vacinação com um fragmento de DNA Exon 1 mutante da DH poderia melhorar um fenótipo de intolerância à glicose em um modelo de camundongo. Esses resultados sugerem que as IT têm um potencial significativo para o tratamentotanto do SNC quanto fenótipos sistêmicos na DH. Conclusão. Atualmente, poucos ensaios clínicos de alto valor científico têm sido relatados sobre imunoterapia na DH, no entanto, estudos *in vitro*e in vivo com cobaias têm apresentado sucesso em ensaios clínicos de fase III.

PALAVRAS-CHAVE: Imunoterapia, Doença de Huntington, Doenças neurodegenerativas.

ABSTRACT: Introduction. Immunotherapy (IT) is promising in the treatment of Huntington's disease (HD), a genetic disease triggered by the unfolding of the

huntingtin protein with a polyglutamine tract (CAG) that is repeated multiple times and, as a consequence, there will be a selective death of neurons , leading to loss of motor coordination and progressive dementia. Goals. Investigate the performance of IT in HD through a systematic review. Methods. These were studies in the pre- clinical and clinical phases, using the MEDLINE database as a reference. For this purpose, “IT”, “Huntington's disease” and “Neurodegenerative diseases” were used as keywords, with their synonyms through MeSH. The inclusion criteria were studies on the use of IT for HD, with exclusion being studies with unclear methods and publications available only in summary. The PRISMA recommendation was used to improve the reporting of the systematic review. Results. In HD there is dysregulation of immune mechanisms, generating microglial activation and elevation of inflammatory cytokines, even before the symptomatic phase. Immunotherapies provide the function of restoring normal function of the pathways, in theory, having the potential to slow down the disease and improve characteristics. Some of them had promising results in animal models, but have failed to produce equivalent results in clinical trials. In addition, when identified genetically in the early stages, they may have particular benefits due to action on peripheral and central tissues. Improved in vitro studies that co-expressing the single chain of Fv Antibodies (acFv) to the huntingtin protein reduces the aggregation of GAC sequences, so it is assumed that applications of this technology can provide a means of inducing endogenous expression of a DH. An active immunization protocol reported that vaccination with a mutant HDExon 1 DNA fragment could improve a glucose intolerance phenotype in a mouse model. These results obtained that as IT have a significant potential for the treatment of both the CNS and systemic phenotypes in HD. Conclusion. Currently, few clinical trials of high scientific value have been reported on immunotherapy in HD, however, *in vitro* and in vivo studies with guinea pigs have been successful in phase III clinical trials.

KEYWORDS: Immunotherapy, Huntington's disease, Neurodegenerative diseases.

1. INTRODUÇÃO

O envelhecimento da população está associado com o aumento da prevalência de doenças neurodegenerativas como a Doença de Huntington (HD), no entanto, poucos tratamentos são modificadores da doença e se faz necessário a busca por novas possibilidades terapêuticas[4]. A DHé caracterizada pelo acúmulo progressivo de agregados de proteínas patogênicas na forma de corpos de inclusão, como a amilóide beta (Aβ), tau, α-sinucleína (α-syn) e non-ATG associada à repetição (RAN)[5]. Somado a isso, o próprio envelhecimento do organismo, com inflamação e senescência celular, também desempenha um papel crítico na patogênese, seja em sinergia com oacúmulo de proteínas ou como uma via independente[5].

O processo genético envolvido na doença tem relação com uma expansão anormal das repetições polyQ no gene, gerando uma proteína Htt mutante (mHtt) responsável por formar os agregados intracelulares, causando neurotoxicidade e neurodegeneração[3]. A consequência dessa proteinopatia é a ativação imune crônica, abrangendo respostas imunes inatas e adaptativas[3]. A ativação microglial aumentada e as citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias elevadas se correlacionam com a progressão da doença[3]. O tratamento tem se baseado principalmente na redução do acúmulo e propagação de agregados de proteínas, diminuindo a síntese e agregação ouaumentando a taxa de eliminação das proteínas[5].

A imunoterapia é uma das modalidades utilizadas de tratamento, que visa modular a inflamação, prevenir oligomerização futura e atividade de agregação, e promover a depuração pela microglia fagocítica ou degradação lisossomal[5]. Atualmente, a imunoterapia utiliza de vacinas ativas, nas quais fragmentos inativados de proteínas patogênicas são administradas diretamente para produzir uma resposta imune de longa duração, e imunização passiva, em que pacientes sãoinfundidos com anticorpos contra a proteína alvo[5]. Assim, as imunoterapias podem ser neuroprotetoras, reduzindo o dano sináptico e a neuroinflamação[5].

Um grande avanço na imunoterapia foi a redução dos fragmentos de anticorpos para facilitar o tráfego intracelular através da barreira hematoencefálica[4]. Contudo, ainda é um desafio identificar um tratamento eficaz para o grupo heterogêneo de pacientes afetados por doenças neurodegenerativos, sendo fundamental um diagnóstico precoce, com início rápido do tratamentoe a identificação de novos alvos e cascatas patogênicas relacionadas à idade[5].

2. MÉTODOS

Foram analisados estudos em fases pré-clínica e clínica publicados originalmente em inglês, tendo como referência a base de dados MEDLINE. Para tanto, foram utilizadas as palavras- chave "IT", "Doença de Huntington" e "Doenças neurodegenerativas", sendo seus sinônimos obtidos através do MeSH. Os critérios de inclusão foram estudos sobre o uso da IT para a DH, sendo os de exclusão estudos com métodos pouco claros e publicações disponíveis somente em resumo. A recomendação PRISMA foi utilizada com o intuito de melhorar o relato da revisão sistemática.

3. RESULTADOS

A frase de pesquisa inicial com o uso dos critérios de inclusão resultou em 18 evidências cientificas encontradas. Após a leitura do título e dos Abstract, 7 dos artigos foram excluídos pornão abordarem diretamente a imunoterapia. A seguir, outras 2 evidências foram excluídas por não possuírem resultados completos do estudo publicados ou por apresentarem metodologia pouco clara. Dessa forma, apenas nove evidências principais foram utilizadas para análise sistemática dainformação acerca da IT na DH.

Na DH ocorre desregulação de mecanismos imunes, gerando ativação microglial e elevação de citocinas inflamatórias, até mesmo antes da fase sintomática.[3,4,5]

Os imunoterápicos destinados a restaurar a função normal dessas vias deveriam, em teoria, ter o potencial para desacelerar a doença e melhorar as características. Alguns deles mostraram resultados promissores em modelos animais na DH, mas não conseguiram reproduzir eficácia equivalente em ensaios clínicos.[1,2,5,7,9] Além disso, indivíduos identificados geneticamente nos estágios iniciais podem apresentar benefícios particulares ao passo que os fármacos atingem tecidos periféricos além do cérebro.[7,9] Estudos in vitro sugerem que a co-expressão da cadeia únicade Anticorpos Fv (acFv) à proteína huntingtina reduz a agregação de sequências GAC, logo, pressupõe-se que aplicações semelhantes dessa tecnologia podem fornecer um meio de induzir expressão endógena de anticorpos na DH.[1,2,7] Um protocolo de imunização ativo relatou que a vacinação com um fragmento de DNA Exon 1 mutante da DH poderia melhorar um fenótipo deintolerância à glicose em um modelo de camundongo.[4,7,8] Esses resultados sugerem que as IT têmum potencial

significativo para o tratamento tanto do SNC quanto fenótipos sistêmicos na DH.[4,7,8] Segundo Kumar, *et al*. 2018.[4] Embora não haja atualmente nenhuma terapêutica baseada em anticorpos aprovada para DH, há uma série de anticorpos diferentes na área pré-clínica que têm como alvo a proteína HTT mutante, bem como outras proteínas envolvidas na sobrevivênciadas células neuronais e neuroinflamação.

As terapias imunológicas na DH podem ser divididas em 4 categorias: a) anticorpos anti- mHTT; b) anticorpos anti-tau (INT41); c) anticorpos anti-inflamatorios (anti-semaphorin 4D); d)fatores neurotroficos derivados do cérebro (laquinimod). [2]

Pesquisadores conseguiram desenvolver um anticorpo monoclonal (mAB) que visa expora proteína de HTT. Os resultados publicados mostram que este anticorpo monoclonal, designadoC6-17 liga-se eficazmente no HTT mutante e pode esgotar a proteína na cultura celular, podendoquase inteiramente ser obstruída por mAB C6-17. Testes imuno-histoquímicos do tecido cerebral post-mortem de indivíduos com DH confirmaram a especificidade de mAB C6-17 ao HTT mutante. [1,2,5]

O gene HTT mutante é expresso em grande escala de forma generalizada, e os anticorpospermitiriam a escolha objetiva do gene mutante extracelular por todo o corpo (cérebro, órgãos,tecidos e plasma periféricos) no modelo de camundongo YAC128 após administração intraperitoneal. Esta seria uma das características mais atrativas desta descoberta terapêutica.[1,2,5,7,9] A disfunção imunológica surgiu como uma marca registrada inicial na patologia da DH; na verdade, foi demonstrado que os sinais pró-inflamatórios exacerbam a progressão da DH em humanos. Um desses sinais pró-inflamatórios é a proteína semaforina 4D (SEMA4D), que é expressa por infiltração de células imunes, enquanto seu receptor é expresso por neurônios, células endoteliais e oligodendrócitos. As expressões de SEMA4D e de seu receptor de Sistema Nervoso Central plexina-B1 mostraram ser regulados positivamente na DH, sugerindo uma possível correlação entre o sinal pró-inflamatório SEMA4D e a patologia da DH. A vacina está atualmente investigando a eficácia do anticorpo monoclonal anti-SEMA4D (VX15 / 2503) para o tratamento da DH em ensaios clínicos e recebeu uma designação acelerada do FDA em 2016 para o desenvolvimento desta terapia. [2,4,5]

Uma vez que a DH causa atrofia cortical e estriatal, outro alvo terapêutico da DH é uma via de sinalização importante para a sobrevivência neuronal ativada pelo fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF).[4] A Pfizer identificou dois anticorpos monoclonais de camundongo, conhecidos como 38B8 e 29D7, que atuam como

miméticos do BDNF e ativam a via de sinalização do receptor quinase B da tropomiosina (TrkB) que leva à sobrevivência celular. Esses dois anticorpos demonstraram ter alguns efeitos neuroprotetores em neurônios estriados primáriosde ratos in vitro, embora a eficácia in vivo ainda não tenha sido estabelecida.[2,4,9]

Os anticorpos anti-HTT convencionais podem ser usados para direcionar o HTT mutante extracelular e prevenir sua transmissão de célula para célula.[1,2] Além disso, os anticorpos que mimetizam o BDNF podem ser usados para ativar a via de sinalização TrkB para promover a sobrevivência neuronal, enquanto os anticorpos anti-SEM4D podem ser usados para interrompera via de sinalização pró-inflamatória SEM4D / plexinB1.[2,4,9]

Outra alternativa terapêutica em estudo é o Laquinimod, cujo mecanismo de ação exato édesconhecido, porém, possui efeitos anti-inflamatórios ao diminuir o fator nuclear kappa-beta (NF-KB), inibindo a liberação de citocinas das células da micróglia. Em modelos animais a drogafoi capaz de reduzir os níveis de IL-6 e melhorar fenótipos motores e psiquiátricos. No entanto, em um estudo de fase II, multicêntrico, randomizado duplo cego e controlado não foi capaz de atingir os objetivos primários (mudança no score motor total da escala unificada da doença de Huntington – UHDRS), mas por outro lado foi capaz de reduzir a atrofia do caudato e de todo o cérebro. [2,4,7]

4. CONCLUSÃO

A imunoterapia constitui um tratamento promissor para a DH, pela importante atuação sobre o processo inflamatório envolvido na patogênese da doença[3]. O tratamento combinado permite uma ação sinérgica sobre os mecanismos relacionados aos diferentes estágios e a progressão da doença, porém, está associado a toxicidade[5]. Mais pesquisas são necessárias para compreender os benefícios da terapia multimodal, assim como os mecanismos moleculares, a possível interação fármaco-fármaco e a tolerabilidade dos efeitos colaterais[3].

REFERÊNCIAS

1. Bartl S, Oueslati A, Southwell AL, Sidu A, Parth M, David LS, et al. Inhibiting cellular uptake of mutant huntingtin using a monoclonal antibody: Implications for the treatment of Huntington disease. Neurobiol Dis 2020; 141: 1-13.

2. Denis HL, David LS, Cicchetti F. Antibody-based therapies for Huntington disease: current status and future directions. Neurobiol Dis 2019;132:104569.

3. Fatoba O, Ohtake Y, Itokazu T, Yamashita T. Immunotherapies in Huntington's disease and α-Synucleinopathies. Front Immunol 2020; 11(1):337.

4. Kumar NN, Pizzo MN, Nehra G, Wilken-Resman B, Boroumand S, Thorne RG. Passive immunotherapies for central nervous system disorders – current delivery challenges and new approaches. Bioconjug Chem 2018; 29(12): 3937–966.

5. Kwon S, Iba M, Kim C, Masliah E. Immunotherapies for Aging-Related Neurodegenerative 2020.

6. Liberati A et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. PLoSMed 2009;6(7): e1000100.

7. Messer A, McLear J. The Therapeutic Potential of Intrabodies in Neurologic Disorders: Focus on Huntington and Parkinson Diseases. BioDrugs 2006;20(6):327-33.

8. Ramsingh AI, Manley K, Rong Y, Reilly A, Messer A. Transcriptional dysregulation of inflammatory/immune pathways after active vaccination against Huntington′s disease. Hum MolGenet 2015;24(21):6186-97.

9. White AR, Hawke SH. Immunotherapy as a therapeutic treatment for neurodegenerative disorders. J Neurochem 2003;87(4):801-8.

ANEXOS

	Ano	Fármaco	Mecanismo de Ação	Fase	n	Resultados
Shoulson I, et al.	2005 - 2008	Ethyl-epa (Miraxion)	Interfere na apoptose, inflamação e disfunção mitocondrial, melhorando função mitocondrial e expressão gênica.	III	316	O fármaco falhou em melhorar parâmetros clínicos no grupo experimental. Porém, pacientes com menor repetição de CAG tiveram benefícios
Cudkowicz ME, et al.	2006 - 2008	Minocycline	Bloqueia a liberação de fatores pró-apoptóticos e a ativação das caspases.	II/III*	114	Redução significativa na capacidade funcional total dos pacientes. Sendo fútil avançar para fases seguintes.
LEGATO-HD	2014 - 2018	Laquinimod	Não possui mecanismo totalmente esclarecido, mas tem ações anti-inflamatórias definidas.	II	400	O estudo não atingiu sua hipótese primária, porém houve redução da atrofia cerebral* *Dados divulgados pela organização antes da publicação
Feigin A, et al.	2015 - 2020	VX15/2503 (Pepinemab)	Anticorpo monoclonal anti-SEMA4D que deve reduzir a neuroinflamação e degeneração.	II	301	A serem publicados

CAPÍTULO 13

SEGUIMENTO DE 5 ANOS DE ACUIDADE VISUAL DE PACIENTES COM DEGENERAÇÃO MACULAR RELACIONADAÀ IDADE EXUDATIVA (ÚMIDA) TRATADA COM RADIOTERAPIA E MEDICAMENTOS ANTIANGIOGÊNICOS

Lívia Carla de Souza Nassar Bianchi
Mestre e Doutora pelo Programa de Ciências da Saúde da UFG
Reference Center for Ophthalmology, Federal University of Goiás, Goiânia, Brazil.
Endereço: Av. T4, n° 1340, 2nd floor, Setor Bueno. San Charbel Clinic. Goiânia-Goiás – Brazil. Zip Code: 74230-030.
E-mail: draliviacarla@yahoo.com.br

Lorena Tassara Quirino Vieira
Acadêmica de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Endereço: R. 235, 15 - Setor Leste Universitário, Goiânia - GO, 74605-050
E-mail: lorenatassara4@hotmail.com

David Leonardo Cruvinel Isaac
Reference Center for Ophthalmology, Federal University of Goiás, Goiânia, Brazil.
Endereço: Av. T4, n° 1340, 2nd floor, Setor Bueno. San Charbel Clinic. Goiânia-Goiás – Brazil. Zip Code: 74230-030.
E-mail: vquirino@ufg.br

Marcos Pereira de Ávila
Professor Orientador do Programa de Ciências da Saúde da UFG Reference Center for Ophthalmology, Federal University of Goiás, Goiânia, Brazil.
Endereço: Av. T4, n° 1340, 2nd floor, Setor Bueno. San Charbel Clinic. Goiânia-Goiás – Brazil. Zip Code: 74230-030.
E-mail: marcosavila@cbco.com.br

RESUMO: Objetivo: a degeneração macular relacionada à idade (DMRI) é atualmente uma das principais causas de deficiência visual grave em pacientes com mais de 55 anos. Existem aproximadamente 170 milhões de pessoas com alguma forma da doença em todo o mundo. Os tratamentos atuais da forma exsudativa ainda apresentam limitações, principalmente relacionadas à necessidade de inúmeras injeções intravítreas de antiangiogênicos ao longo do seguimento. O objetivo deste estudo é avaliar a acuidade visual e estabilidade de pacientes tratados com radioterapia intraocular com estrôncio 90 e duas injeções intravítreas de bevacizumabe nos 16 pacientes do grupo I, e uma aplicação de radioterapia intraocular com estrôncio 90 e duas injeções intravítreas de ranibizumabe em 13 pacientes no grupo II durante um acompanhamento de 5 anos.
Métodos: Todos os 29 pacientes apresentaram neovascularização de coróide secundária à DMRI e foram acompanhados com exame oftalmológico completo, angiografia de fluorescência e tomografia de coerência óptica.
Resultados: 87,5 % dos pacientes do grupo I e 53,84 % do grupo II mantiveram boa acuidade visual ao final dos 60 meses de seguimento. A média da melhor acuidade visual corrigida apresentou ganho de + 10,4 letras e + 5,23 letras, respectivamente, em tabela específica. O grupo bevacizumabe manteve-se estável ao longo do acompanhamento, além de um maior número de pacientes que alcançou acuidade

visual ≥ 20/40.
Conclusão: A radioterapia intraocular combinada com antiangiogênicos se enquadra no arsenal terapêutico disponível para DMRI neovascular como uma opção segura, especialmente nos casos que ocorrem com injeções intravítreas repetidas.

Palavras-chave: Degeneração macular, neovascularização coroidal, braquiterapia, estrôncio 90, antiangiogênico, bevacizumabe, ranibizumabe.

ABSTRACT: Purpose: age-related macular degeneration (AMD) is currently a major cause of severe visual impairment in patients over 55 years. There are approximately 170 million people with some form of the disease worldwide. Current treatments of the exudative form still present limitations, mainly related to the need of numerous intravitreal injections of antiangiogenic throughout the follow-up. The aim of this study is to evaluate the visual acuity and stability of patients treated with an intraocular radiotherapy with strontium 90 and two intravitreal injections of bevacizumab in the 16 patients in group I, and one application of intraocular radiotherapy with strontium 90 and two intravitreal injections of ranibizumab in 13 patients in group II during a 5-year follow-up.
Methods: All 29 patients had choroidal neovascularization secondary to AMD and were followed up with complete ophthalmologic examination, fluorescence angiography and optical coherence tomography.
Results: 87.5 % patients in group I and 53.84 % in group II maintained good visual acuity at the end of 60 months follow-up. The mean of the best corrected visual acuity presented a gain of + 10.4 letters and + 5.23 letters, respectively, in a specific table. The bevacizumab group remained stable throughout the follow-up, in addition to a greater number of patients who achieved ≥ 20/40 visual acuity.
Conclusion: Intraocular radiotherapy combined with antiangiogenics fits into the therapeutic arsenal available for neovascular AMD as a safe option, especially in cases that occur with repeated intravitreal injections.

KEYWORDS: Macular degeneration, choroidal neovascularization, brachytherapy, strontium 90, antiangiogenic, bevacizumab, ranibizumab.

1. INTRODUÇÃO

A degeneração macular relacionada à idade (DMRI) é uma doença degenerativa da retina central com perda progressiva da visão (BRESSLER *et al.,* 1982), que se apresenta nas formas exsudativa, também chamada de úmida ou neovascular, e forma não exsudativa, seca ou não neovascular (BRESSLER *et al.,* 1982; BIRD *et al.,* 1995). A forma exsudativa é responsável pelos quadros mais graves da doença. Atualmente cerca de 170 milhões de pessoas apresentam alguma forma da DMRI, e segundo estimativas, essa prevalência global deve aumentar para 288 milhões de indivíduos em 2040 (PROKOFYEVA *et al*., 2012; RUDNICKA *et al.,* 2012).

A fisiopatologia da DMRI envolve alterações do epitélio pigmentar da retina (EPR), fotorreceptores, processos inflamatórios (desequilíbrio entre os fatores pró-angiogênicos e antiangiogênicos) e fatores predisponentes, sob um fundo genético determinado (FUNK *et al*., 2009;TOLENTINO, 2011; PROVIS *et al*., 2005).

As reações fotoquímicas originadas no complexo formado pelos fotorreceptores, EPR, membrana de Bruch e coriocapilar tornam estas estruturas altamente susceptíveis aos danos causados pelo estresse oxidativo contínuo, mais pronunciado na região macular. O processo de oxidação gera moléculas instáveis chamadas de radicais livres (ZARBIN *et al*., 2004; ZARBIN *et al*., 2012). A produção de radicais em determinadas condições ambientais ou alterações patológicas, pode levar à inativação enzimática, mutação, rotura de membranas celulares, aumento da aterogenicidade das lipoproteínas plasmáticas de baixa densidade e finalmente a morte celular (DUNAIEF *et al*., 2002; BEATTY, 2010). Esses efeitos tóxicos têm sido associados ao envelhecimento, e ao desenvolvimento de doenças crônicas inflamatórias e degenerativas, incluindo a DMRI (ZARBIN *et al*., 2004; GERHARDT *et al.,* 2003; DING *et al*., 2009).

Além da formação de radicais livres, a retina apresenta dificuldade de eliminação dos resíduos gerados na oxidação celular, caracterizado por depósitos insolúveis de lipofucsina. O acúmulo de lipofucsina entre a membrana de Bruch e o epitélio pigmentado da retina, é chamado de drusa e dificulta a difusão de oxigênio e nutrientes para a retina, gerando uma hipoxemia que evolui com neovascularização, causando o comprometimento da membrana de Bruch na região macular, o que justifica o comprometimento da visão central (IU & KWOK, 2007). Com a hipoxemia, as células do epitélio pigmentado da retina aumentam a produção dos fatores de crescimento do endotélio vascular (VEGF).

Três fatores impulsionam a cascata de reações que levam a angiogênese: a hipoxemia, o estresse foto-oxidativo e o fator de crescimento vascular endotelial (BEATTY *et al*., 2000; DUNAIEF *et al*., 2002; TOLENTINO, 2011).

O prognóstico visual é pobre para a maioria dos pacientes que desenvolvem a forma neovascular da DMRI e a perda grave da visão central pode ser rápida (IVERS *et al.*, 1998; BRESSLER *et al.*, 1987; STELMACK *et al.*, 2001).

O conhecimento atual dos mediadores angiogênicos e inflamatórios, incluindo VEGFs e PDGF (fator de crescimento derivado das plaquetas) entre outros, modificou a compreensão sobre a patogênese e as opções de tratamento da DMRI (BEATTY *et al.*, 2000; BENJAMIN *et al.*, 1998; DING *et al.*, 2009). O uso de drogas antiangiogênicas surgiu como uma das mais promissoras opções terapêuticas no restabelecimento da visão.

As principais drogas antiangiogênicas, em uso atualmente em oftalmologia, são o bevacizumabe (Avastin®, Roche, Brasil), o ranibizumabe (Lucentis®, Novartis, Brasil) e o aflibercepte (Eylia®; Bayer, Brasil).

Outra linha de tratamento também em estudo para a DMRI exsudativa é a radioterapia (SIVAGNANAVEL *et al.,* 2004). O tratamento com radiação diferencia-se das drogas antiangiogênicas, pois seu efeito não é agudo. Os resultados iniciais demonstraram bons níveis de melhora visual, baixos índices de recorrência e melhora da espessura macular (ÁVILA *et al.,* 2011).A radiação possui efeitos antiangiogênicos, antiinflamatórios e antifibróticos (REGILLO *et al.,* 2008; FINGER *et al.,* 1999).

O tratamento com braquiterapia epimacular (EMBT) consiste em um dispositivo intraocular de liberação de estrôncio 90 desenvolvido para possibilitar o tratamento focal dos neovasos de coróide, através de um procedimento minimamente invasivo sob anestesia retrobulbar (ÁVILA *et al.,* 2011; ÁVILA *et al.,* 2009a). A radiação é administrada através de uma vitrectomia via pars plana, com remoção parcial do corpo vítreo e posicionamento da sonda de liberação da radiação, com 90Sr/ítrio-90, imediatamente sobre o centro da lesão neovascular. O dispositivo é mantido em posição por 3 a 5 minutos, tempo suficiente para entregar 24 Gy ao complexo neovascular. O estrôncio 90 (Sr90) foi encontrado como uma fonte clinicamente útil de radiação beta porque ele emite apenas partículas beta de alta energia à medida que se deteriora, com atenuação mais acentuada nos tecidos biológicos, tornando-o particularmente adequado para uso ocular (LOMMATZSCH *et al.,* 2000).

Uma angiofluoresceinografia macular pré-operatória é utilizada para determinar

a área de maior atividade da doença. Como a radiação beta diminui com o aumento da distância da fonte original, o nervo óptico recebe aproximadamente 2,4 Gy e o cristalino apenas 0,56 mGy, baseados na dosagem máxima para a área alvo de 24Gy. Esses valores estão muito abaixo do nível de 2 Gy considerado limiar para a formação de catarata (KISHAN *et al.,* 2013; CANTON *et al.,* 2012). A figura 1, estima a dose recebida pelo cristalino, nervo óptico, disco óptico e retina durante o procedimento.

A radioterapia localizada com estrôncio 90 (Sr90) tem a capacidade de evitar a proliferação do tecido vascular pela inibição da neovascularização (KRISHNAN *et al.,* 1988; CHAKRAVARTHY *et al.,* 1988). Após uma baixa dose de radiação, o endotélio vascular demonstra mudanças morfológicas e no DNA (MOOTERI *et al.,* 1996; ROSANDER *et al.,* 1995; RUBIN *et al.,* 1996), inibição de replicação (VERHEIJ *et al.,* 1994; HOSOI *et al.,* 1993), permeabilidade celular aumentada (WATERS *et al.,* 1996; HALLAHAN *et al.,* 1995), e apoptose (EISSNER *et al.,* 1995). A proliferação de fibroblastos e subseqüente formação de cicatriz, um marcador do estágio final da DMRI neovascular, também são inibidas (CHAKRAVARTHY *et al.,* 1989). Não apresenta efeito agudo, pois a radiação age destruindo o DNA celular e só se observa o efeito completo da radiação quando células suficientes entram em fase de duplicação (SAGERMAN *et al.,* 1993).

A terapia combinada entre braquiterapia epimacular e injeções de anti-VEGF, oferece uma tríade sinergética de oxigenação aumentada para a retina devido a vitrectomia, 24 Gy de radiação beta direcionada através da sonda e terapia antiangiogênica.

As drogas antiangiogênicas apresentam meia vida curta fazendo com que o tratamento para doenças vasoproliferativas retinianas seja constituído por numerosas aplicações da medicação (RODRIGUES, 2006). A combinação entre radioterapia e as drogas antiangiogênicas visa reduzir o número de injeções intravítreas e o tamanho da lesão cicatricial, além de minimizar os custos.

2. MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo, analítico-descritivo, não cego, com 29 pacientes portadores da forma úmida da degeneração macular relacionada à idade, tratados com radioterapia intraocular com estrôncio 90, associado à medicação antiangiogênica, divididos em dois grupos. O grupo um foi formado por 16 pacientes submetidos à uma sessão de braquiterapia associada a duas injeções de

bevacizumabe, uma no dia do tratamento radioterápico e outra após 30 dias. O grupo dois foi formado por 13 pacientes submetidos à uma sessão de braquiterapia associada a duas injeções de ranibizumabe, uma no dia do tratamento radioterápico e outra após 30 dias. Todos os procedimentos foram realizados no Centro Brasileiro de Cirurgia de Olhos – CBCO, em Goiânia, Goiás, e acompanhados durante 60 meses.

Todos os pacientes da amostra participaram de estudos multicêntricos prévios, realizados entre 2005 e 2010, no Centro Brasileiro de Cirurgia de Olhos, com assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Médica do Hospital das Clínicas, da Universidade Federal de Goiás, antes do início do tratamento. Consentimento adicional não se fez necessário por ter sido realizado estudo retrospectivo com dados coletados dos prontuários dos pacientes.

Estes protocolos de pesquisa foram encerrados em dezembro de 2009 (grupo I) e 2012 (grupoII), e todos os dados mundiais dos estudos encontram-se publicados (ÁVILA *et al,* 2009b; ÁVILA *et al,* 2011; DUGEL *et al.,*2013).

Todos os pacientes do grupo I receberam uma única injeção intravítrea de 1,25mg (0,05ml na seringa) de bevacizumabe após a aplicação da radiação intraocular, seguidos por uma segunda injeção de 1,25mg (0,05ml na seringa) de bevacizumabe após 30 dias da aplicação do tratamento radioterápico.

Nos pacientes do grupo II, a primeira dose (0,5 mg) do ranibizumabe foi aplicada após a remoção do aplicador de estrôncio 90, através da esclerotomia, seguidos por uma segunda injeção de 0,5 mg de ranibizumabe após 30 dias da aplicação do tratamento radioterápico.

A fonte de radiação tem por base um isótopo de irradiação beta Estrôncio/Ítrio 90 (Sr-90/Y-90), localizada dentro de uma ponta especialmente projetada de irídio platina (IrPt) que fornece administração direcional da radiação beta, protegendo a retina e outras áreas circunvizinhas não afetadas pela doença. O isótopo Sr-90/Y-90 tem uma meia vida de 28 anos e uma profundidade relativamente limitada de efetiva penetração. Isto proporciona a habilidade de liberar a dose terapêutica para a área de tratamento, enquanto limita a exposição de tecidos que não sejam alvos. A duração do tratamento é relativamente curta, variando entre 3 a 5 minutos, calculada para cada paciente, conforme a área a ser irradiada (Figura 2).

A extremidade da sonda é levemente colocada junto ao epitélio pigmentado da

retina, assegurando assim a distância correta e consistente entre a fonte de radiação e a área de tratamento. A marcação existente na sonda deve estar alinhada com o centro da lesão, guiada também com o auxílio da angiofluoresceinografia do paciente (Figura 3).

Os pacientes que apresentaram reativação da lesão neovascular, confirmada pela tomografia de coerência óptica, receberam terapia de retratamento com nova injeção intravítrea da droga antiangiogênica (bevacizumabe para o grupo I e ranibizumabe para o grupo II).

Os dados foram armazenados e estruturados no programa Excel Microsoft, para posterior análise no Software SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) para Windows versão 17.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, EUA).

Na avaliação do número de letras e do Logmar ao longo dos 60 meses de acompanhamento utilizamos uma Análise de Regressão Linear. Devido às oscilações ocorridas ao longo do período, utilizamos testes pareados. Como foram mais de dois períodos de comparação, o Teste de Friedmann foi o mais indicado.

Na comparação das metodologias, utilizamos o teste t-Student nas variáveis mensuráveis, com distribuição normal. Na comparação dos grupos de tratamento, onde as variáveis não tiveram distribuição normal, utilizamos o teste de Kolmogorov-Smirnov e o teste de qui-quadrado.

A avaliação principal desse estudo considerou as medidas da melhor acuidade visual corrigida, pela tabela do ETDRS, tendo como desfecho mais importante do ponto de vista clínico, com impacto na qualidade de vida, a melhora da acuidade visual, definida por um ganho de 15 ou mais letras.

Os pacientes foram comparados utilizando quatro parâmetros: os que perderam mais de 15 letras pelas avaliações com a tabela do ETDRS, comparando-se a acuidade visual no baseline e nas visitas de 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 e desfecho aos 60 meses, os que perderam menos de 15 letras, os que ganharam mais de 15 letras e os que ganharam menos de 15 letras.

Os parâmetros de segurança foram avaliados através da incidência e gravidade dos eventos oculares adversos, identificados pelo exame oftalmológico, incluindo a acuidade visual, e de outros eventos adversos relatados pelos pacientes.

3. RESULTADOS

Foram avaliados 29 pacientes portadores de neovascularização de coróide,

secundários à degeneração macular relacionada à idade, tratados com dose única de radiação intraocular, associada a duas injeções de bevacizumabe (16 pacientes no grupo I), e duas injeções de ranibizumabe no grupo II (13 pacientes), realizadas no início do tratamento e 30 dias após, acompanhados por 60 meses. Todos os pacientes não haviam sido submetidos a nenhum tipo de tratamento prévio.

Dentre todos os pacientes avaliados (n=29), 72 % eram do sexo feminino (75 % no grupo I e 69 % no grupo II) e todos acima dos 55 anos. Mais da metade dos pacientes apresentava hipertensão arterial associada (55 %), e 20 % eram fumantes ou ex-fumantes há menos de 20 anos.

No grupo tratado com radioterapia e bevacizumabe, a maioria (68,5 %) dos pacientes não apresentavam catarata ao início do tratamento. Ao contrário do grupo tratado com ranibizumabe e radioterapia, onde a maioria (53,8 %) já apresentava catarata inicial antes do início do tratamento.

Todos os subtipos de neovascularização de coróide foram incluídos na amostra inicial dos dois grupos, sendo que 48,2 % eram ocultas, 37,9 % predominantemente clássicas e 13,7 % minimamente clássicas. Na análise de cada grupo separadamente, as porcentagens dos subtipos de neovascularização se mantiveram semelhantes.

Dos 16 casos analisados no grupo I, apenas 2 (12,50 %) perderam mais de 15 letras ao final dos 60 meses, quando comparados à acuidade visual inicial, ambos após recorrência da lesão. Outros 3 pacientes (18,75 %) perderam menos de 15 letras, 1 deles após progressão da catarata e os outros 2 após mais de uma recorrência da lesão. Dentre os pacientes que melhoraram a acuidade visual, 18,75 % (3 de 16) ganharam menos de 15 letras e 50 % (8 de 16) ganharam mais de 15 letras ao finaldo tratamento, sendo que 6 pacientes (75 % dos que melhoraram mais de 15 letras) finalizaram o acompanhamento com visão melhor ou igual a 20/40. Essa proporção é apresentada na figura 4.

Avaliando o seguimento dos pacientes do grupo I (radioterapia e bevacizumabe), observamos uma melhora na quantidade de letras durante todo o primeiro ano de acompanhamento. A média da melhor acuidade visual corrigida demonstrou um ganho de 16,63 letras (41 %) ao final de 12 meses (possível de ser analisada pela tabela 1 e pela figura 5). Houve queda nos meses subsequentes, lenta e gradual, atingindo pico máximo de piora com 24 meses, com perda média de 4,82 letras. A partir do segundo ano de acompanhamento, a acuidade visual voltou a melhorar, mantendo níveis melhores do que a acuidade visual basal; embora não

tenha sido significativa em relação ao período anterior. Em 60 meses (n = 16), a média da melhor acuidade visual corrigida apresentou um ganho de 10,4 letras pela tabela ETDRS.

No grupo II (radioterapia e ranibizumabe), dos 13 pacientes analisados, 4 pacientes (30,7 %) perderam mais de 15 letras ao final dos 60 meses, quando comparados à acuidade visual inicial. Desses pacientes, 1 apresentou 4 recorrências da lesão, 1 paciente teve 3 recorrências e 2 apresentaram apenas uma recorrência. Outros 2 pacientes (15,38 %) perderam menos de 15 letras, 1 deles após progressão da catarata e o outro após 2 recorrências da lesão e progressão da catarata. Dentre os pacientes que melhoraram a acuidade visual, 15,38 % (2 de 13) ganharam menos de 15 letras e 38,46 % (5 de 13) ganharam mais de 15 letras ao final do tratamento. Dos pacientes que ganharam mais de 15 letras, 60 % (3 de 5) finalizaram o tratamento com acuidade visual melhor ou igual a 20/40. Essa proporção é apresentada na figura 6.

No seguimento dos pacientes do grupo II (ranibizumabe + radioterapia), observamos uma melhora na quantidade de letras durante todo o período de acompanhamento (60 meses), mais acentuada também nos primeiros 3 meses após o tratamento radioterápico.

A média da melhor acuidade visual corrigida demonstrou um ganho de 13,15 letras ao final de 12 meses, e se manteve com pouca diferença ao final de 24 meses (11,3 letras). Em 60 meses (n = 13), a média da melhor acuidade visual corrigida apresentou um ganho de 5,23 letras pela tabela ETDRS (tabela 2 e figura 7).

Apesar de observarmos um aumento de 35,92 % no número de letras aos doze meses em relação ao início do tratamento, não observamos nível de significância.

Com exceção do terceiro mês, onde se obteve a maior leitura de letras, apesar de não diferente significativamente dos valores iniciais, os coeficientes de variação foram todos superiores ao inicial, apontando para as diferenças de reação entre os pacientes, em cada período. Os resultados visuais foram melhores que a história natural da doença em quase todos os pacientes.

Comparando os dois grupos, proporcionalmente houveram mais pacientes que perderam mais de 15 linhas de visão no grupo tratado com ranibizumabe (30,76 %) contra 12,5 % no grupo I.Dentre os pacientes que ganharam mais de 15 letras de visão, ocorreu o inverso. A maioria dos pacientes foi do grupo tratado

com bevacizumabe (50 %) contra 38,46 % do grupo que usouradioterapia com ranibizumabe. Dentre os pacientes que ganharam mais de 15 letras, 75 % no grupoI e 60 % no grupo II atingiram uma acuidade visual melhor ou igual a 20/40 ao final dos 60 meses. Comparando os pacientes fumantes aos não fumantes, foi possível observar um melhor resultado visual ao final do período de acompanhamento nos pacientes não fumantes dos dois grupos.

No grupo I, nos primeiros 24 meses de seguimento, 7 dos 10 pacientes fácicos antes do tratamento (70%) apresentaram mais de 2 graus de progressão da catarata segundo o Sistema de Classificação de Opacificação das Lentes (LOCS), e todos foram submetidos à cirurgia de catarata com implante de lente intra-ocular antes da visita de 36 meses (Tabela 8). Já no grupo II, 7 dos 8 pacientes fácicos antes do tratamento (87,5 %) apresentaram mais de 2 graus de progressão da catarata segundo o Sistema de Classificação de Opacificação das Lentes (LOCS), ao final de 24 meses, e todos foram submetidos à extração da catarata antes da visita de 36 meses.

Dos 16 olhos observados no grupo I, 10 (62,5 %) mantiveram-se estáveis ao longo de todo o acompanhamento (Figura 8), 6 necessitaram de terapia de retratamento adicional com bevacizumabe, sendo que 1 olho recebeu apenas uma nova injeção, 3 olhos necessitaram de 2 injeções, 1 olho recebeu 3 novos retratamentos e 1 olho recebeu 4 novas injeções.

No grupo II, dos 13 olhos observados, apenas 4 (30,76 %) mantiveram-se estáveis ao longo de todo o acompanhamento e 9 necessitaram de terapia de retratamento adicional com ranibizumabe (Figura 9). Cinco olhos necessitaram de apenas uma nova injeção, 2 olhos receberam 2 injeções, 1 olho recebeu 3 novos retratamentos e 1 olho recebeu 4 novas injeções.

Ao compararmos os dois grupos de pacientes, foram necessárias 14 novas injeções de antiangiogênicos no grupo I e 16 no grupo II para manutenção da inatividade e estabilidade da lesão neovascular, embora a quantidade de pacientes nos dois grupos seja diferente (grupo I, n=16; grupoII, n=13).

O protocolo reduzido do ranibizumabe, preconiza a aplicação de injeções a cada 3 meses depois de uma primeira série de 4 injeções mensais (LALWANI *et al.,* 2010). Utilizando as doses preconizadas nos primeiros 3 anos de tratamento, seria necessário que os 16 pacientes do grupo I, fossem submetidos a 224 injeções ao longo de 36 meses de acompanhamento (16 injeções nos meses 0, 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18,

21, 24, 27, 30 e 33). Com a braquiterapia epimacular associada, esta coorte reduziu em 79,5 % o número de intervenções, necessitando apenas de 46 injeções de anti-VEGF ao longo de 36 meses, e nenhuma injeção adicional entre 36 e 60 meses. Nos pacientes do grupo II, houve uma redução de 78 % no número de injeções, passando de 182 injeções do protocolo padrão, para 40 injeções em 36 meses. Mais 2 injeções foram necessárias entre 36 e 60 meses de acompanhamento.

Um caso de retinopatia por radiação foi observado em 36 meses de acompanhamento, no grupo tratado com bevacizumabe e radiação. Este paciente apresentou alterações microvasculares, como telangiectasias, estase vascular e microaneurismas limitados à área de tratamento, como demonstrado no exame de angiofluoresceinografia da figura 10. Esses achados não interferiram na acuidade visual da paciente, que manteve uma melhora visual de 13 letras em comparação ao início do tratamento (AV final: 20/40). Nenhum caso semelhante foi observado no grupo do ranibizumabee radiação.

A introdução do dispositivo de radiação não causou nenhum tipo de reação inflamatória em nenhum dos pacientes, e não houve relato de endoftalmite no curso de todo o acompanhamento. Também não houve nenhum evento adverso relacionado à vitrectomia, em nenhum dos dois grupos.

Observando todos os 29 pacientes da nossa amostra, mais da metade (55,17 %) obtiveram melhora pelo OCT com os tratamentos realizados.

4. DISCUSSÃO

O tratamento com radioterapia intraocular em combinação com as drogas antiangiogênicas demonstrou resultados compatíveis aos tratamentos atualmente disponíveis, justificando um estudo mais amplo em populações maiores, para que tenhamos mais condições de avaliar os benefícios desse tratamento.

O estudo SEVEN-UP analisou os resultados de 7 anos de acompanhamento dos pacientes tratados com ranibizumabe, incluídos nos estudos ANCHOR, MARINA e HORIZON, e 37 % dos olhos atingiram a melhor acuidade visual corrigida (MAVC) ≥ 20/70, com 23 % atingindo visão melhor ou igual a 20/40. Trinta e sete por cento dos olhos tiveram visão pior ou igual a 20/200. Um terço dos pacientes demonstrou bons resultados visuais, enquanto outro terceiro apresentou resultados ruins, com perda média de 8,6 letras (P < 0,005) (ROFAGHA *et al*., 2013).

Resultados do tratamento combinado entre a radioterapia e o bevacizumabe, obtidos após 12 meses de acompanhamento (ÁVILA *et al*., 2009b) demonstraram melhora visual de 16,0 letras, quando comparada a 11,3 do estudo ANCHOR (BROWN *et al*., 2009), 9,4 do estudo MARINA (ROSENFELD *et al*., 2006) e a 7,2 do tratamento isolado com radioterapia (ÁVILA *et al*., 2009a). Ainda em comparação aos estudos ANCHOR e MARINA, os resultados de estabilidade da acuidade visual (87,5 %), também foram significativos. Além dos 87,5 % dos pacientes que se mantiveram estáveis em 60 meses, 68,75 % ganharam ≥ 1 letra (isto é, não perdeu letras) e 50 % ganharam ≥ 15 letras.

No grupo tratado com a radioterapia e o ranibizumabe, a média da melhor acuidade visual corrigida demonstrou um ganho de 13,15 letras ao final de 12 meses, e se manteve com pouca diferença ao final de 24 meses (11,3 letras). Em 60 meses (n = 13), a média da melhor acuidade visual corrigida apresentou um ganho de 5,23 letras pela tabela ETDRS.

Os dados de longo prazo em pacientes com DMRI neovascular são importantes pois nos ajudam a compreender a natureza crônica e progressiva da doença e a necessidade do tratamento com drogas antiangiogênicas em longo prazo, se não contínuo. Jacob e colaboradores, em 2017, fizeram um estudo retrospectivo com 6 anos de acompanhamento de 88 olhos tratados com ranibizumabe para DMRI neovascular. A acuidade visual melhorou até cerca de 24 meses, manteve- se estável até o 54° mês, diminuindo posteriormente para níveis ligeiramente abaixo da linha de base. A perda visual média na última observação registrada foi de 0,9 letras (JACOB *et al*., 2017).

O estudo CATT 5, avaliou os pacientes incluídos nos estudos CATT 1 e CATT 2, após 5 anos do tratamento. Após os 2 anos iniciais, os pacientes foram liberados do protocolo do estudo clínico e com 5 anos, foram chamados para exame. Nesta visita, 50 % dos olhos tinham AV melhor ou igual a 20/40 e 20 % pior ou igual a 20/200. A alteração média da acuidade visual foi de menos 3 letras comparados com a acuidade visual inicial e menos 11 letras com os resultados obtidos aos 24 meses (MAGUIRE *et al*., 2015).

Entre 2 e 5 anos, o grupo tratado com ranibizumabe por 2 anos perdeu mais letras do que o grupo do bevacizumabe (-4 letras; P = 0,008). Os ganhos de visão durante os primeiros 2 anos não foram mantidos em 5 anos (MAGUIRE *et al.,* 2015).

Comparando os resultados em londo prazo, 48,27 % dos pacientes tratados

com radioterapia e antiangiogênicos, mantiveram-se estáveis ao longo dos 5 anos de acompanhamento e 51,72 % necessitaram de algum retratamento. No estudo SEVEN-UP apenas um terço dos pacientes apresentaram bons resultados visuais, com perda média de 8,6 letras ao final do acompanhamento.No CATT 5, houve perda média de 3 letras ao final do estudo. No nosso estudo, houve um ganho médio de 7,81 letras. Ao final dos 60 meses, 62,06 % dos pacientes ganharam 1 ou mais letras, sendo que 31,03 % dos pacientes finalizaram o estudo com acuidade visual ≥ 20/40, comparados a 23% dos pacientes do estudo SEVEN-UP.

Ao analisarmos os dois grupos de tratamento, apesar da equivalência observada entre o ranibizumabe e o bevacizumabe, nos estudos CATT 1, CATT 2, IVAN 1 e IVAN 2, não observamos a mesma equivalência após associação à radioterapia. Os resultados da associação entre a braquiterapia epimacular e o bevacizumabe, se mostram superiores aos observados nos pacientes do grupo tratado com radioterapia e ranibizumabe. Proporcionalmente houveram mais pacientes que perderam mais de 15 linhas de visão no grupo tratado com ranibizumabe (30,76 % contra apenas 12,5 % no grupo I). Dentre os pacientes que ganharam mais de 15 letras de visão, ocorreu o inverso. A maioria dos pacientes foi do grupo tratado com bevacizumabe (50 %) contra apenas 38,46 % do grupo que usou radioterapia com ranibizumabe. Dentre os pacientes que ganharam mais de 15 letras, 75 % no grupo I e 60 % no grupo II atingiram uma acuidade visual melhor ou igual a 20/40 ao finaldos 60 meses.

Houve uma notável diminuição na dependência de tratamentos subseqüentes com terapia anti-VEGF para manutenção da inatividade da lesão. Mesmo quando comparamos o tratamento combinado entre radioterapia e anti-VEGF, com protocolos reduzidos (até 36 meses) da terapia antiangiogênica (LALWANI *et al.,* 2010), ainda notamos uma grande variação no número de injeções intravítreas realizadas. Segundo esses protocolos reduzidos, seriam necessárias 224 injeções ao longo de 3 anos de acompanhamento dos pacientes do grupo I. Com o tratamento radioterápico associado, houve uma redução de 79,5 % no número de intervenções previstas, sendo realizadas apenas 46 injeções de anti-VEGF ao longo desse período.

Nos pacientes do grupo II, houve uma redução de 78 % no número de injeções, passando de 182 injeções do protocolo padrão, para 40 injeções em 36 meses. Além de facilitar a adesão dos pacientes ao tratamento, diminui sobremaneira seus custos.

Apesar do baixo risco de complicações, principalmente se comparada a

procedimentos mais invasivos como a vitrectomia, a necessidade de terapia crônica com injeções repetidas leva a um risco cumulativo ao longo do tempo. A manutenção do tratamento torna-se mais onerosa e sua descontinuidade pode levar ao declínio da visão, conforme observado por Mitchell e colaboradores, em 2010 (MITCHELL *et al.,* 2010).

Nesse contexto, a braquiterapia epimacular combinada ao uso dos anti-VEGFs se enquadra no arsenal terapêutico disponível para DMRI neovascular, como uma boa opção, onde a manutenção da visão não depende de repetidas intervenções.

O protocolo para a braquiterapia epimacular é significativamente mais invasivo do que a terapia com injeção intravítrea de anti-VEGF. O risco de complicações comparado à realização de injeções é bem maior, embora não tenhamos tido nenhum evento adverso relacionado ao procedimento. Necessita de maior aprendizado por parte do cirurgião, apresentando relação direta com a habilidade e experiência do profissional para o tratamento.

A vitrectomia pode ser útil no tratamento da DMRI, uma vez que limita a adesão vítreomacular (ROBISON *et al.,* 2009), reduz o risco de neovascularização da retina e de formação de edema macular. Esses benefícios podem ser entendidos com a ajuda das leis clássicas da física eda fisiologia (leis de Fick, Stokes-Einstein e Hagen-Poiseuille) que afirmam que o transporte molecular por difusão ou convecção está inversamente relacionado à viscosidade do meio. Quando o gel vítreo é substituído por solução salina menos viscosa, o transporte de todas as moléculas, incluindo oxigênio e citocinas, é facilitado (STEFANSSON, 2009).

O transporte de oxigênio para áreas isquêmicas e para as camadas internas da retina é melhorado, assim como o clearance de VEGF e de outras citocinas dessas áreas, reduzindo assim o edema e a neovascularização (STEFANSSON *et al.,* 1981; STEFANSSON, 2009; JAMPOL *et al.,*1987). Além disso, ao aumentar a oxigenação na área macular, pode-se aumentar a formação de radicais livres, impedindo a formação adicional de NVC (NORDSMARK *et al.,* 1996; KISHAN *et al.,* 2013). O oxigênio reduz naturalmente a produção de VEGF e melhora a hemodinâmica da retina, o que pode ser potencializado com a associação das drogas anti-VEGF (STEFANSSON, 2009). O período de ação dessas drogas depende da sua meia-vida e, por isso, normalmente são necessárias aplicações repetidas (ANDERSON *et al.,* 2010). O bevacizumabe é o antiangiogênico com maior semi-vida vítrea (21 dias), seguido pelo aflibercept (18 dias) e ranibizumabe (9 dias).

Ainda existem estudos limitados sobre o efeito da vitrectomia nas propriedades farmacocinéticas das drogas anti-VEGF em olhos humanos. A maioria dos estudos foi realizada em modelos animais, e indicaram que as drogas intravítreas reduziram a meia-vida e aumentaram a depuração nos olhos vitrectomizados (EDINGTON *et al.,* 2017).

Estudo realizado por Niwa *et al*., em 2015, em olhos de macacas vitrectomizadas e não vitrectomizadas, observou que o ranibizumabe e o aflibercepte injetados intravitreo, apresentaram meia vida semelhante em humor aquoso e meia-vida mais curta em olhos vitrectomizados. Comparado ao ranibizumabe, o aflibercepte suprimiu o nível de VEGF por um período de tempo mais longo (NIWA *et al.,* 2015). Outro estudo realizado em olhos de coelhos, demonstrou taxas comparáveis de depuração vítrea de ranibizumabe em olhos vitrectomizados e não vitrectomizados (AHN *et al.,* 2014). A meia-vida vítrea do ranibizumabe por até 14 dias foi de 2,51 e 2,75 dias em olhos vitrectomizados e não vitrectomizados, respectivamente. Ao longo do período de 30 dias após a injeção intravítrea, não houve diferenças estatisticamente significativas entre as concentrações de ranibizumabe no humor vítreo, humor aquoso e retina de olhos vitrectomizados e não vitrectomizados. A taxa de depuração do ranibizumabe intravítreo mostrou um aumento de 9 % em olhos vitrectomizados em comparação com olhos não vitrectomizados (AHN *et al.,* 2014). Também em olhos de coelhos, o bevacizumabe apresentou resultados semelhantes nos olhos vitrectomizados e não vitrectomizados, com meia vida de 6,99 e 7,06 respectivamente. O clearence foi acelerado nos olhos vitrectomizados somente na fase inicial (AHN *et al.,* 2013).

Diversos estudos demonstraram a equivalência e não inferioridade do bevacizumabe em relação ao ranibizumabe (CATT *Study* Group, 2011; MARTIN *et al.* 2012; CHAKRAVARTHY *etal.,* 2012; CHAKRAVARTHY *et al.,* 2013), entretanto, o tamanho da molécula de anti-VEGF associada à um potencializador, pode alterar os efeitos sinérgicos da droga, trazendo benefícios adicionais e diferentes a cada medicação. Isso talvez explique através da sinergia dos tratamentos, que a associação entre 24 Gy de radiação, vitrectomia e bevacizumabe possa apresentar melhores resultados quando comparados às outras drogas.

Um dos mais importantes obstáculos à combinação de diferentes terapias para o tratamentoda DMRI neovascular, é a interação medicamentosa e o risco de reações físico-químicas que possam resultar dessa associação. Nas administrações

intraoculares essas reações poderiam produzir incompatibilidade, instabilidade ou ambos, alterando a natureza de atividade das drogas, ameaçando a função celular normal, além de gerar maior opacidade de lentes, toxicidades corneanas, dano as células retinianas, entre outros efeitos.

Nas associações entre a radioterapia e as drogas antiangiogênicas também poderiam haver variações na atividade normal da droga, seja potencializando os efeitos agudos, seja alterando sua absorção e/ou distribuição. Estudos maiores são necessários para se avaliar até onde essas combinações afetariam a equivalência das medicações.

Espera-se que em um futuro próximo, o tratamento da DMRI seja avaliado não apenas em termos de redução do risco ou da velocidade de perda visual, mas também, e principalmente, pela melhora da acuidade visual, da qualidade de vida dos pacientes e da durabilidade dos tratamentos. Precisamos de um modelo de tratamento sustentável em combinação com o que já temos. O custo benefício poderá nos levar a combinações entre medicações e/ou procedimentos, que tragam iguais ou melhores resultados visuais utilizando o menor número possível de intervenções.

REFERÊNCIAS

ABECASIS G. R.; YASHAR B. M.; ZHAO Y.; GHIASVAND N. M.; ZAREPARSI S.; BRANHAM K. E.; BRANHAM K. E.; REDDICK A. C.; TRAGER E. H.; YOSHIDA S.; BAHLING J.; FILIPPOVA E.; ELNER S.; JOHNSON M. W.; VINE A. K.; SIEVING P. A.; JACOBSON S. G.; RICHARDS J. E.; SWAROOP A. Age-related macular degeneration: a high- resolution genome scan for susceptibility loci in a population enriched for late-stage disease. American Journal of Human Genetics, v. 74, p. 482-94, 2004.

ABEDI F.; WICKREMASINGHE S.; ISLAM A.F. et al. Anti-VEGF treatment in neovascular age-related macular degeneration: a treat-and-extend protocol over 2 years. Retina. 34:1531–1538; 2014.

ABRAHAM P.; YUE H.; WILSON L. et al. Randomized, double-masked, shamcontrolled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study Year 2. Am J Ophthalmol. 150: 315–324, 2010.

ADAMIS, A.P.; MILLER J.W.; BERNAL M.T.; D'AMICO D.J.; FOLKMAN J.; YEO T.K.; YEO, K.T. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferativediabetic retinopathy. Am J Ophthalmol. 118(4): 445-450, 1994.

AGE-RELATED EYE DISEASE STUDY RESEARCH GROUP. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss. AREDS report number 8. Archives of Ophthalmology, v.119, p. 1417–36, 2001.

AHN J.; KIM H.; WOO S.J.; PARK J.H.; PARK S.; HWANG D.J.; PARK K.H. Pharmacokinetics of intravitreally injected bevacizumab in vitrectomized eyes. J Ocul Pharmacol Ther. Sep;29(7):612-8, 2013.

AHN S.J.; AHN J.; PARK S.; KIM H.; HWANG D.J.; PARK J.H.; PARK J.Y.; CHUNG J.Y.; PARK K.H.; WOO S.J. Intraocular pharmacokinetics of ranibizumab in vitrectomized versus nonvitrectomized eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci. Jan 29;55(1):567-73, 2014.

AIELLO, L.P.; AVERY, R.L.; ARRIGG P.G.; KEYT B.A.; JAMPEL H.D.; SHAH S.T.; PASQUALE L.R.; THIEME H.; IWAMOTO M.A.; PARK J.E. etal. Vascular endotelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. N Engl J Med.331(22):1480-1487,1994.

AIELLO L.P.; BRUCKER A.J.; CHANG S.; CUNNINGHAM E.T. JR.; D'AMICO D.J.; FLYNN H.W. JR.; et al. Evolving guidelines for intravitreous injections. Review. Retina, 24(Suppl 5): S3-19, 2004.

AMERI H.; CHADER G. J.; KIM J. G.; RAO N. A.; HUMAYUN M. S. The effects of intravitreousbevacizumab on retinal neovascular membrane and normal capillaries in rabbits. Investigative Ophthalmology & Visual Science, v.48, n.12, p.5708-5715, Dec. 2007.

ANTOSZYK A.N.; TUOMI L.; CHUNG C.Y.; et al. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol. 145: 862–874, 2008. AREVALO J. F.; FROMOW-GUERRA J.; SANCHEZ J. G.; MAIA M.; BERROCAL M. H.; WU L.; SARAVIA M. J.; COSTA R. A. Primary intravitreal bevacizumab forsubfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: results of the Pan- American Collaborative Retina Study Group at 12 months follow-up. Retina, v. 28, p.1387-1394, 2008. ARCHAMBEAU J.O.; MAO X.W.; YONEMOTO L.T.; et al. What is the role of radiation in the treatment of subfoveal membranes: review of

radiobiologic, pathologic, and other considerations to initiate a multimodality discussion. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 40(5):1125– 1136, 1998.

ARMBRECHT A. M.; ASPINALL P. A.; DHILLON B. A prospective study of visual function andquality of life following PDT in patients with wet age related macular degeneration. British Journalof Ophthalmology, v. 88, p.1270-1273, 2004.

AUGUSTIN A. J.; SCHMIDT-ERFURTH, U. Verteporfin and intravitreal triamcinolone acetonidecombination therapy for occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. American Journal of Ophthalmology, v. 141, p. 638-645, 2006.

ÁVILA M.P.; TALEB A.C.; GONÇALVES J.O.R.; et al. Degeneração macular relacionada à idade.Retina e Vítreo, Clínica e Cirurgia. Ed. Roca, São Paulo, 1:433- 451, 2000.

ÁVILA M. P.; FARAH M.; ISAAC D. L. C. Combined Photodynamic Therapy with Verteporfin and Intravitreal Triamcinolone Acetonide for Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age- Related Macular Degeneration. ASRS Meeting, Montreal 2005.

ÁVILA M. P.; FARAH M. E.; SANTOS A.; KAPRAN Z.; DUPRAT J. P.; WOODWARD B. W.; NAU, J. Twelve-month safety and visual acuity results from a feasibility study of intraocular, epiretinal radiation therapy for the treatment of subfoveal CNV secondary to AMD. Retina, v. 29, p. 157–69, 2009a.

ÁVILA M.P.; FARAH M.E.; SANTOS A.; KAPRAN Z.; DUPRAT J. P.; WOODWARD B. W.; NAU, J. Twelve-month short-term safety and visual-acuity results from a multicentre prospective study of epiretinal stron-tium-90 brachytherapy with bevacizumab for the treatment of subfoveal choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration. British Journal of Ophthalmology, v. 93, p. 305-9, 2009b.

ÁVILA M. P.; FARAH M. E.; SANTOS A.; CARLA L.; FUJI G.; ROSSI J.; NAU J. Three-Year safety and visual acuity results of epimacular 90strontium/90yttrium brachytherapy with Bevacizumab for the treatment of subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-relatedmacular degeneration. Retina. 32(1): 10– 18, 2012.

BASHSHUR Z. F.; HADDAD Z. A.; SCHAKAL A.; JAAFAR R. F.; SAAB M.; NOUREDDIN B. N. Intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: a one-year prospective study. American Journal of Ophthalmology, v. 145, p.249-256, 2008.

BEATTY S.; KOH H.; PHIL M.; HENSON D.; BOULTON M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. Survey of Ophthalmology, v. 45, p.115-134, 2000. BELTRAN W. A. On the role of CNTF as a potential therapy for retinal degeneration: Dr. Jekyll or Mr. Hyde? Advances in Experimental Medicine and Biology Journal, v. 613, p. 45-51, 2008.

BENJAMIN, L.E.; HEMO I.; KESHET E. A plasticity window for blood vessel remodelling is defined by pericyte coverage of the preformed endothelial network and is regulated by PDGF-B andVEGF. Development., v. 125, n. 9, p. 1591- 1598. 1998.

BERG K.; PEDERSON T.R.; SANDVIK L.; BRAGADOTTIR R. Comparison of ranibizumab andbevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and- extend protocol. Ophthalmology. 122: 146–52, 2015.

BERG K.; HADZALIC E.; GJERTSEN I.; et al. Ranibizumab or bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to the Lucentis compared to Avastin study treat-and-extendprotocol: Two-year results. Ophthalmology. 123: 51–9, 2016. BERGINK G.

J.; HOYNG C. B.; VAN DER MAAZEN R. W.; VINGERLING J. R.; VAN DAAL W. A.;

DEUTMAN A. F. A randomized controlled clinical trial on the efficacy of radiation therapy in thecontrol of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: radiation versus observation. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, v. 236, p. 321-5, 1998.

BERGLIN L.; SARMAN S.; VAN DER PLOEG I.; STEEN B.; MING Y.; ITOHARA S.; SEREGARD S.; KVANTA A. Reduced choroidal neovascular membrane formation in matrix metalloproteinase-2-deficient mice. Investigative Ophthalmology & Visual Science, v. 44, p. 403- 8, 2003.

BIRD A.; BRESSLER N. M.; BRESSLER S. B. An international classification and grading systemfor age-related maculopathy and age-related macular degeneration: The International ARM Epidemiological Study Group. Survey of Ophthalmology, v. 39, p. 367-74, 1995.

BISCHOFF P. M.; FLOWER R. W. Ten years experience with choroidal angiography using indocyanine green dye: a new routine examination or an epilogue? Documenta Ophthalmologica, v. 60, p.235-291, 1985.

BLINDER K. J.; BRADLEY S.; BRESSLER N. M.; BRESSLER S. B.; DONATI G.; HAO Y.; MENCHINI U.; MILLER J.; POTTER M. J.; POURNARAS C.; REAVES A.; ROSENFELD P. J.;
STRONG H. A.; STUR M.; SU X. Y.; VIRGILI G. Effect of lesion size, visual acuity, and lesion composition on visual acuity change with and without verteporfin therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: TAP and VIP report nº 1. American Journal of Ophthalmology, v. 136, p. 407-418, 2003.

BLOCH S.B.; LARSEN M.; MUNCH I.C. Incidence of legal blindness from agerelated macular degeneration in denmark: year 2000 to 2010. American Journal of Ophthalmology Feb;153(2): 209-213, 2012.

BOYER D.S.; HEIER J.S.; BROWN D.M.; et al. A phase IIIb study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology. 116: 1731–1739, 2009.

BRESSLER S. B.; BRESSLER N.; FINE S. L.; HILLIS A.; MURPHY R. P.; OLK R. J.; PATZ A. Natural course of choroidal neovascular membranes within the foveal avascular zone in senile macular degeneration. American Journal of Ophthalmology, v. 93, p.157-163, 1982.

BRESSLER N. M.; BRESSLER S. B.; GRAGOUDAS E. S. Clinical characteristics of choroidal neovascular membranes. Archives of Ophthalmology, v. 105, p. 209-13, 1987.
BRESSLER N. M.;BRESSLER S. B.; FINE S. L. Age related macular degeneration. Survey of Ophthalmology, v. 32,p. 375-413, 1988.

BRESSLER S. B.; MAGUIRE M. G.; BRESSLER N. M.; FINE S. L. Relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration. Archives of Ophthalmology, v. 108, p.1442–7, 1990.

BRESSLER N. M.; MUNOZ B.; MAGUIRE M. G.; VITALE S. E.; SCHEIN O. D.; TAYLOR H. R.; WEST S. K. Five-year incidence and disappearance of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities. Waterman study. Archives of Ophthalmology, v. 113, p. 301-308, 1995.

BRESSLER N.M. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials - TAP reportnº2. Archives of Ophthalmology, v. 119, p. 198-207, 2001a.

BRESSLER N. M.; HAWKINS B. S.; STERNBERG JR P.; MCDONALD H. R. Are the submacular surgery trials still relevant in an era of photodynamic therapy? Ophthalmology, v. 108, p. 435-436, 2001b. BRESSLER N.M. Age-related macular degeneration is the leading cause ofblindness. JAMA. 291:1900–1901, 2004.

BRESSLER S. B.; PIERAMICI D. J.; KOESTER J. M.; BRESSLER N. M. Occult with no classic subfoveal choroidal neovascular lesions in age-related macular degeneration: clinically relevant natural history information in larger lesions with good vision from the Verteporfin in PhotodynamicTherapy (VIP) Trial: VIP Report nº 4. Archives of Ophthalmology, v. 124, p. 660-664, 2006.

BRODY B. L.; GAMST A. C.; WILLIAMS R. A.; SMITH A. R.; LAU P. W.; DOLNAK D.; RAPAPORT M. H.; KAPLAN R. M.; BROWN S. I. Depression, visual acuity, comorbidity, and disability associated with age-related macular degeneration. Ophthalmology, v.108, p.1893-1900, 2001. BROWN D. M.; KAISER P. K.; MICHELS M.; SOUBRANE G.; HEIER J. S.; KIM R. Y.; SY J. P.; SCHNEIDER S. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular agerelated macular degeneration. New England Journal of Medicine, v. 355, p. 1432-44, 2006.

BROWN D. M.; REGILLO C. D.; ABRAHAM P.; YUE H.; IANCHULEV T.; SCHNEIDER S.; SHAMS N. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER STUDY year 1. American Journal of Ophthalmology, v.145, p.239-48, 2008.

BROWN D. M.; MICHELS M.; KAISER P. K.; HEIER J. S.; SY J. P.; IANCHULEV T. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. Ophthalmology, v. 116, p. 57-65, 2009.

BRUNI L.F.; CRUZ A.A. Chromatic sense: types of defects and clinical evaluation tests. Arq BrasOftalmol. Sep-Oct;69 (5) :766-75, 2006. CANTON V.M.; QUIROZ-MERCADO H.; VELEZ- MONTOYA R.; et al. 24-Gy lowvoltage X-ray irradiation with ranibizumab therapy for neovascularAMD: 6-month safety and functional outcomes. Ophthalmic Surg Lasers Imaging. 43(1): 20–24, 2012.

CASELLA A.M.B.; TABA K.E.; RAMOS A.; FARAH M.E. Indocianina verde vídeoangiografia eoftalmoscopia de rastreamento a laser em neovascularização subretiniana. Arq Bras Oftalmol. v. 61 n. 2, p. 230-2, 1998. CHAKRAVARTHY U.; HART P. External beam radiation therapy for CNV.Ophthalmology, v. 105, p. 1790-1791, 1988.

CHAKRAVARTHY U.; GARDINER T. A.; ARCHER D. B.; MAGUIRE C. J. A light microscopic and autoradiographic study of non-irradiated and irradiated ocular wounds. Current Eye Research, v.8, p. 337-48, 1989.

CHAKRAVARTHY U.; HOUSTON R. F.; ARCHER D. B. Treatment of age-related subfoveal neovascular membranes by teletherapy: a pilot study. British Journal of Ophthalmology, v. 77, p. 265-73, 1993.

CHAKRAVARTHY U.; HART P. Age-related macular disease: intervention possibilities. Community Eye Health, v.12, p. 9-10,1999 CHAKRAVARTHY U.; MACKENZIE G. External beam radiotherapy in exudative age-related macular degeneration: a pooled analysis of

phase I data.Br J Radiol. Mar; 73(867): 305-13, 2000.

CHAKRAVARTHY U.; ADAMIS A. P.; CUNNINGHAM JR E. T.; GOLDBAUM M.; GUYER D. R.; KATZ B.; PATEL M. Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology, v. 113, p. 1508 e 1-25, 2006.

CHAKRAVARTHY, U.; HARDING, S. P.; ROGERS, C. A.; DOWNES, S. M.; LOTERY, A. J. et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one- year findings from the IVAN randomized trial. Ophthalmology, v. 119, n. 7, p. 1399-1411, July 2012.

CHAKRAVARTHY U.; HARDING S.P.; ROGERS C.A.; DOWNES S.M.; LOTERY A.J.; WORDSWORTH S.; REEVES B.C. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age- related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. Ophthalmology.Aug;119(8):1508, 2012. Ophthalmology. Sep;120(9):1719, 2013a.

CHAKRAVARTHY U.; HARDING S.P.; ROGERS C.A.; et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. Lancet. 382: 1258–67, 2013b.

CHAN W. M.; LAI T. Y.; WONG A. L.; TONG J. P.; LIU D. T.; LAM D. S. Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone injection for the treatment of subfoveal choroidal neovascularisation in age related macular degeneration: a comparative study. British Journal of Ophthalmology, v. 90, p. 337-41, 2006.

CHANDRA, S. R.; GRAGOUDAS, E. S.; FRIEDMAN, E.; VAN BUSKIRK, E. M.; KLEIN, M. L. Natural history of disciform degeneration of the macula. American Journal of Ophthalmology, v.78, n. 4, p. 579-582, Oct. 1974.

CHAR D. H.; IRVINE A. I.; POSNER M. D.; QUIVEY J.; PHILLIPS T. L.; KROLL S. Randomized trial of radiation for age-related macular degeneration. American Journal of Ophthalmology, v. 127, p. 574-8, 1999.

CHEW E.Y.; CLEMONS T.; SANGIOVANNI J.P.; DANIS R.; DOMALPALLY A.; MCBEE W.; SPERDUTO R.; FERRIS F.L. AREDS 2 Research Group. The AgeRelated Eye Disease Study 2 (AREDS2): study design and baseline characteristics (AREDS2 report number 1). Ophthalmology.Nov; 119(11): 2282-9, 2012.

CHO E.; HANKINSON S.; WILLET W. C.; STAMPFER M. J.; SPIEGELMAN D.; SPEIZER F. E. Prospective study of alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration. Archives of Ophtalmology, v. 118, p. 681-8, 2000.

CHOPDAR A.; CHAKRAVARTHY U.; VERMA D. Age related macular degeneration. BMJ. Mar1;326 (7387): 485-8. Review, 2003. CHUCAIR A. J.; ROTSTEIN N. P.; SANGIOVANNI J. P.;
DURING A.; CHEW E. Y.; POLITI L. E. Lutein and zeaxanthin protect photoreceptors from apoptosis induced by oxidative stress: relation with docosahexaenoic acid. Investigative Ophthalmology & Visual Science, v. 48, p. 5168-5177, 2007. COBLEIGH M. A.; LANGMUIR V.K.; SLEDGE G. W.; MILLER K. D.; HANEY L.; NOVOTNY W. F.; REIMANN J. D.; VASSEL A. A phase I/II dose-escalation trial of bevacizumab in previously treated metastatic breast cancer.Seminars in Oncology, v. 30, p. 117-24, 2003. COLE C.J.; CHARTERIS D.G. Cataract extraction after retinal detachment repair by vitrectomy: visual outcome and complications. Eye. 23(6): 1377–1381, 2009. CONGDON, N.; O'COLMAIN B.; KLAVER C. C.

W.; KLEIN R.; MUÑOZ B.; FRIELDMAN D. S. et al. Causes and prevalence of visual impairmentamong adults in the United States. Archives Ophthalmology, v. 122, n. 4, p. 477-485, Apr. 2004.

DAMIANO A. M.; BRESSLER N.; STRONG H. A.; PILSON L. A.; SNYDER C. F.; ADLER E. Y. The health related quality-of-life impact of late-stage age-related macular degeneration. Investigative Ophthalmology & Visual Science, v. 39, p. 602, 1998.

DAMICO D. J.; MASONSON H. N.; PATEL M.; ADAMIS A. P.; CUNNINGHAM JR E. T.; GUYER D. R.; KATZ B. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: two-year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. Ophthalmology, v. 113, p. 992-1001, 2006.

DAMICO, F. M. Angiogênese e doenças da retina. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia, São Paulo, v. 70, n. 3, maio/jun. 2007. DASHTI N.; MCGWIN G.; OWSLEY C.; CURCIO C. A. Plasma apolipoproteins and risk for age related maculopathy. British Journal Ophthalmology, v. 90, n. 8, p.1028- 1033, Aug. 2006.

DE GOWIN R. L.; LEWIS L. J.; HOAK J. C.; MUELLER A. L.; GIBSON D. P. Radiosensitivity of human endothelial cells in culture. Journal of Laboratory and Clinical Medicine, v. 84, p. 42-8, 1974. DING X, PATEL M, CHAN CC. Molecular pathology of age-related macular degeneration.Prog Retin Eye Res. 2009;28(1):1–18.

DUGEL P.U.; PETRARCA R.; BENNETT M.; et al. Macular epiretinal brachytherapy in treated age-related macular degeneration: MERITAGE study: Twelve-month safety and efficacy results. Ophthalmology. 119(7): 1425–1431, 2012.

DUGEL P.U.; BEBCHUK J.D.; NAU J. et al. CABERNET Study Group Epimacular brachytherapyfor neovascular age-related macular degeneration: a randomized, controlled trial. Ophthalmology 120(2):317–327, 2013.

DUGEL P.U.; JAFFE G.J.; SALLSTIG P.; WARBURTON J.; WEICHSELBERGER A.; WIELAND M.; SINGERMAN L. Brolucizumabe Versus Aflibercept in Participants with Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Trial. Ophthalmology Sep;124(9):1296-1304, 2017.

DUNAIEF J. L.; DENTCHEV T.; YING G. S. The role of apoptose in age-related macular degeneration. Archives of Ophtalmology, v. 120, p. 1435-42, 2002.

EANDI C. M.; GIANSANTI F.; VIRGILI G. Macular translocation for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane database of systematic reviews (Online), 2008.

EDINGTON M.; CONNOLLY J.; CHONG N.V. Pharmacokinetics of intravitreal antiVEGF drugsin vitrectomized eyes versus non-vitrectomized eyes. Expert Opin Drug Metab Toxicol. Dec;13(12):1217-1224, 2017.

EDWARDS A. O.; RITTER R.; ABEL K. J.; MANNING A.; PANHUYSEN C.; FARRER L. A. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. Science, v. 308, p. 421-4, 2005.

EHRLICH R.; KHERADIYA N. S.; WINSTON D. M.; MOORE D. B.; WIROSTKO B.; HARRYS A. Age-related ocular vascular changes. Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, v. 247, n. 5, p. 583-591, May 2009.

EISSNER G.; KOHLHUBER F.; GRELL M.; UEFFING M.; SCHEURICH P.; HIEKE A.; MULTHOFF G.; BORNKAMM G. W.; HOLLER E. Critical involvement of transmembrane tumornecrosis factor-alpha in endothelial programmed cell death mediated by ionizing radiation and bacterial endotoxin. Blood Journal, v. 86, p. 4184- 93, 1995.

EMAMI B.; LYMAN J.; BROWN A.; et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 21(1):109–122, 1991.

ENGLANDER M.; KAISER P.K. Combination therapy for the treatment of neovascular age-relatedmacular degeneration. Curr Opin Ophthalmol. 24(3): 233–238, 2013. ERGUN E.; STUR M. TTT and CNV. British Journal of Ophthalmology, v. 85. p.1013, 2001.

FARAH M.E. et al. Degeneração macular relacionada à idade: modalidades terapêuticas. Arq. Bras.Oftalmol. São Paulo, v.64, n.6, nov. 2001.

FARAH M.E.; CARDILLO J.A.; LUZARDO A.C.; CALUCCI D.; WILLIAMS G.A.; COSTA R.A. Indocyanine green mediated photothrombosis for the management of predominantly classic choroidal neovascularization caused by age related macular degeneration. Br J Ophthalmol. v. 88, n. 8, p. 1055-9, Ago. 2004.

FERRARA N.; DAVIS-SMYTH T. The biology of vascular endothelial growth factor. Endocr Rev.18: 4–25, 1997.

HART P. M.; ARCHER D. B.; CHAKRAVARTHY U. Asymmetry of disciform scarring in bilateral disease when one eye is treated with radiotherapy. British Journal of Ophthalmology, v. 79, p. 562-8, 1995. HAYASHI K.; LAEY J. J. Indocyanine green angiography of choroidal neovascular membranes. Ophthalmologica, v. 190, p.30-39, 1985.

HAYEK S.; SCHERRER M.; BARTHELMES D.; FLEISCHHAUER J. C.; KURZLEVIN M. M.; MENGHINI M.; HELBIG H.; SUTTER F. K. First clinical experience with anecortave acetate (Retaane). Klin Monbl Augenheilkd, v. 224, p. 279-281, 2007.

HEIER J.S.; BROWN D.M.; CHONG V.; KOROBELNIK J.F.; et al. Intravitreal aflibercept (VEGFtrap-eye) in wet age-related macular degeneration. Ophthalmology. 119: 2537–48, 2012.
HOCHHEIMER B. F.; SPRING S. Angiography of the retina with indocyanine green. Archives ofOphthalmology, v. 86, p. 564-565, 1971.

HOELLER U.; FUISTING B.; SCHWARTZ R.; ROEPER B.; RICHARD G.; ALBERTI W. Results of radiotherapy of subfoveal neovascularization with 16 and 20 Gy. Eye, v.19, p.1151-6, 2005.

HOLZ F.G. et al. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN Study.Ophthalmology. 2011; 118 (4): 663-671.

HOSOI Y.; SAKAMOTO K. Suppressive effect of low dose total body irradiation on lung metastasis: dose dependency and effective period. Radiotherapy & Oncology, v. 26, p. 177-9, 1993.HURWITZ H. I. New agents in colon cancer. Clinical Advances in Hematology and Oncology Journal, v. 1, p. 404-5, 2003.

IVANOV V.N.; ZHOU H.; GHANDHI S.A.; KARASIC T.B.; YAGHOUBIAN B.; AMUNDSON S.A. Radiation-induced bystander signaling pathways in human fibroblasts: a role for interleukin- 33 in the signal transmission. Cell Signal. 22(7):1076–1087, 2010. JAAKKOLA A.; IMMONEN I.Radiotherapy in age-related macular degeneration. Duodecim Medical

Publications, v. 114, p. 275-8, 1998. JACKSON T.L.; DESAI R.; SIMPSON A.; NEFFENDORF J.E.; PETRARCA R.; SMITHK.; WITTES J.; LEWIS C.; MEMBREY L.; HAYNES R.; COSTEN M.; STEEL D.H.; MULDREW A.; CHAKRAVARTHY U. Epimacular Brachytherapy for Previously Treated Neovascular Age-Related Macular Degeneration (MERLOT): A Phase 3 Randomized Controlled Trial. Ophthalmology. Jun;123(6): 1287-96, 2016. JACOB J.; BRIÉ H.; LEYS A.; LEVECQ L.; MERGAERTS F.; DENHAERYNCK K.; VANCAYZEELE S.; VAN CRAEYVELD E.; ABRAHAM I.; MACDONALD K. Six-year outcomes in neovascular age-related macular degeneration with ranibizumab. Int J Ophthalmol. Jan 18;10(1):81-90, 2017.

JAISSLE G.B.; SZURMAN P.; BARTZ-SCHMIDT K.U. Recommendation for the implementationof intravitreal injections / statement of the German Retina Society, the German Society of Ophthalmology (DOG) and the German Professional Association of Ophthalmologists (BVA). KlinMonbl Augenheilkd. May;222(5):390-5. German, 2005.

JAMPOL L.M. Oxygen therapy and intraocular oxygenation. Trans Am Ophthalmol Soc. 85:407– 437, 1987. JONAS J. B.; DEGENRING R. F.; KREISSIG I.; FRIEDEMANN T.; AKKOYUN, I. Exudative age-related macular degeneration treated by intravitreal triamcinolone acetonide. A prospective comparative nonrandomized study. Eye (Lond), v. 19, p. 163- 170, 2005a.

JONAS J. B.; DEGENRING R. F.; KREISSIG I. Intravitreal triamcinolone acetonide for treatmentof intraocular proliferative, exudative, and neovascular diseases. Progress in Retinal and Eye Research on ScienceDirect, v. 24, p. 587-611, 2005b.

KAWASAKI R.; YASUDA M.; SONG S.J.; et al. The prevalence of age-related macular degeneration in Asians: a systematic review and metaanalysis. Ophthalmology. 117(5): 921–927, 2010.

KHAN J. C.; SHAHID H.; THURLBY D. A.; BRADLEY M.; CLAYTON D. G.; MOORE A. T.; BIRD A. C.; YATES J. R. Age related macular degeneration and sun exposure, iris colour, and skinsensitivity to sunlight. British Journal of Ophthalmology, v. 90, p. 29–32, 2006a.

CAPÍTULO 14

OSTEOPETROSE - RELATO DE CASO

Agnes Yule Patrocínio
Instituição: Universidade do Ceuma – UNICEUMA São Luís - MA
Endereço: Rua Jintoku Minei, nº 6, apto 801, Campo Grande - MS
E-mail: agnesypatrocinio@gmail.com

Victória Adne Patrocínio
Instituição: Universidade do Oeste Paulista - UNOESTEPresidente Prudente – SP
Endereço: Rua Jintoku Minei, nº 6, apto 801, Campo Grande - MS
E-mail: adnevictoria@gmail.com

Juliana Lima Araújo
Instituição: Universidade do Ceuma - UNICEUMA
Endereço: Rua Nova Lima, nº 100, São Luís – MA
E-mail: araujoljuliana@gmail.com

Micaela Henriette Gaspar Souza
Instituição: Universidade do Ceuma - UNICEUMA
Endereço: Av. dos Holandeses, nº 11, São Luís - MA
E-mail: mi-gaspar@hotmail.com

Victor Hugo Patrocínio
Instituição: Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal -UNIDERP
Endereço: Av. Marques de Pombal, nº 2520, Casa 398, Campo Grande – MS
E-mail: victorhugopatrocinio@hotmail.com

Felipe Fonseca Rego
Instituição: Universidade de Marília – UNIMAR
Endereço: Rua Alameda das Árvores, nº 60, Marília – SP
E-mail: felipe.fonsecarego@hotmail.com

Rodrigo Sevinhago
Instituição: Universidade do Ceuma - UNICEUMA
Endereço: Av. Monção, nº 1, apto 605, São Luís - MA
E-mail: rodrigo.sevi@gmail.com

RESUMO: Osteopetrose é uma doença rara, cujo osso do paciente se encontra de forma extremamente dura, por isso, também chamada de “osso de mármore”. A patogenia ocorre devido à um prejuízo na reabsorção óssea. Possui caráter hereditário e geralmente é diagnosticada na primeira década de vida, o que possibilita um tratamento através de transplante da medula óssea. Contudo, quando diagnosticado mais tardiamente, como no caso relatado, não se faz necessário o transplante, por ser benigno e assintomático.

PALAVRAS-CHAVE: Osteopetrose, Osso de Mármore, Transplante de Medula

Óssea, Hereditário.

ABSTRACT: Osteopetrosis is a rare disease, whose patient's bone is extremely hard, so also called the "marblebone". The pathogen occurs due to injury on bone resorption. Has hereditary character and is usually diagnosed in the first decade of life, enabling a treatment through a bone marrow transplant. However, when diagnosed later, as in the case reported is not needed the transplant because it is benign and asymptomatic.

KEYWORDS: Osteopetrosis, Marble Bone, Bone Marrow Transplant, Hereditary.

1. INTRODUÇÃO

A osteopetrose ou osso de mármore é uma doença de herança genética, caracterizada pelaredução ou completa perda funcional dos osteoclastos (ECONS, 2012). Foi descrita pela primeira vez em 1904 por Albers Schonberg, por isso também chamada de síndrome Albers-Schonberg (ATHAR; ANDRADE; BREMGARTNER, 2012; ECONS, 2012).

Há três tipos principais de osteoporose: autossômica dominante, autossômica intermediária recessiva e autossômica recessiva (ATHAR; ANDRADE; BREMGARTNER, 2012). O tipo autossômico dominante é a forma mais branda (BORSATO et al., 2008). Enquanto a forma autossômica recessiva ou osteopetrose infantil maligna é a mais severa (BORSATO *et al*., 2008; ECONS, 2012).

A forma autossômica dominante é descrita como benigna e tardia, que está presente nos adultos. Já a autossômica recessiva é maligna e congênita. A maior parte dos pacientes encaixam-se nesta última, que possui diagnóstico na primeira década de vida e tem um mal prognóstico (ATHAR; ANDRADE; BREMGARTNER, 2012).

É uma doença rara, reportado por apenas algumas centenas de casos no mundo, acometendo mais o sexo masculino (ECONS, 2012). Cerca de 20% dos casos derivam de casamento consanguíneo (ECONS, 2012). Possui maior incidência na Costa Rica, com 3,4 em cada 100.000 nascidos-vivos, e em Chuváchia República da Rússia, com 1 em cada 3.879 (SHADUR *et al*., 2018).

Ainda não está bem estabelecida, contudo, sabe-se que a doença é de caráter genético queacomete diversos genes, alguns ainda não identificados (FREIRE et al., 2001). Estes defeitos causam prejuízo na reabsorção óssea, seja por ausência total de osteoclastos, atribuível a ausência de células precursoras, a uma falha na diferenciação da linhagem hematopoiética ou por defeito enzimático no metabolismo do próprio osteoclasto, impossibilitando a reabsorção óssea adequada (FREIRE *et al*., 2001; ATHAR; ANDRADE; BREMGARTNER, 2012). Em cerca de dois terços dos pacientes, os osteoclastos são normalmente formados, mas incapazes de realizar a reabsorção efetivamente, devido mutações que afetam o transporte de Cl- ou H+ (ECONS, 2012).

A função osteoblástica é normal, assim ocorre deposição excessiva de material osteóide mineralizado na medula óssea, deixando os ossos mais densos, escleróticos

e radiopácos (ECONS,2012). O aumento da massa óssea pode causar alterações fenotípicas como macrocefalia e modificação da morfologia facial, além de poder afetar outros órgãos e tecidos (STARK; SAVARIRAYAN, 2009).

O diagnóstico depende basicamente da radiografia do esqueleto. Geralmente aparece comesclerose difusa afetando crânio, pelve, coluna e ossos apendiculares, e também defeito na modelação metafisária dos ossos longos, similando a aparência de um funil (STARK; SAVARIRAYAN, 2009).

O tratamento é realizado apenas por meio de transplante de medula óssea, cujo doador precisa ter HLA compatível 100 % (YADAV *et al*., 2016). Ocorre um reestabelecimento da hematopoese, melhorando as lesões ósseas e impedindo que a doença progrida. A melhora radiológica ocorre por volta do segundo mês após o transplante e resolução completa após, aproximadamente, um ano (BORSATO *et al*., 2008).

2. RELATO DE CASO

Paciente LHLF, 65 anos de idade, sexo feminino, procurou assistência médica no Centro de Especialidade Médica Diagnóstico Diamente, em São Luís - MA, em 2017, para avaliação de osteoporose. Encontrava-se assintomática. Exame físico nada digno de nota. Hipertensa em uso de Losartana, nega diabetes, etilismo e tabagismo. Relata fazer dieta pobre em derivados de cálcio.Foi solicitado densitometria óssea (DMO), cujo resultado da coluna, na região de L1-L4, foi T-score 6,6; do fêmur, região do colo, T-score 7,2 e região trocantérica, T-score 14,4, totalizando no fêmur T-score 11,6. Além da DMO, foi também requisitado exame radiográfico, cuja imagem mostrou esclerose difusa e grande espessura das regiões corticais dos ossos longos, restringindo o canal medular (Figuras 1, 2, 3).

Devido a idade da paciente e a ausência de sintomas, foi submetida apenas a seguimento ambulatorial conservador, sem necessidade de tratamento farmacológico. Atualmente, a paciente encontra-se bem e sem manifestações da doença que justifiquem a adesão de medicamentos ou indicação de transplante de medula óssea.

Figura 1. Radiografia de hemitórax direito e membro superior direito mostrando espessura aumentada da cortical do número.

Fonte: Os Autores.

Figura 2. Radiografia da pelve e fêmur mostrando esclerose e aumento da cortical.

Fonte: Os Autores

Figura 3. Radiografia dos membros inferiores com aumento da região cortical e redução do canal medular.

Fonte: Os Autores.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Segundo, Borsato *et al.*, (2008), a osteopetrose consiste em uma condição hereditária em que as manifestações clínicas podem variar de assintomática a um curso fatal da doença. Apresentatambém duas formas, uma autossômica recessiva, que é mais severa e outra autossômica dominante, caracterizada como benigna e tardia.

O presente relato descreve uma paciente em que o quadro clínico se caracteriza sob a formaautossômica dominante, devido sua idade de 65 anos e ausência de sintomas, sendo que as alterações foram observadas apenas na densitometria óssea e radiografia dos ossos.

Via de regra a doença é comumente diagnosticada na infância, segundo Athar et al., (2012),sendo assim, nessa época da vida é possível realizar um tratamento mais invasivo e de maior sucesso, como o transplante de medula óssea.

Entretanto o caso aqui relatado não se enquadra ao que é descrito na literatura, pois, devido ao diagnóstico tardio e a ausência de manifestações clínicas, não se fez necessário tratamento invasivo, com o transplante, apenas sendo proposto seguimento conservador e monitoramento da doença.

REFERÊNCIAS

ECONS, M. J. **Osteopetrosis Overview.** The National Institutes of Health Osteoporosis andRelated Bone Diseases – National Resource Center, v. 1 n.12-7828, 2012.

ATHAR, S. B. A.; ANDRADE, R. S.; BREMGARTNER, J. T. L. **Osteopetrose Infantil: relato de caso.** Revista Paraense de Medicina, v. 26, n.1, 2012.

BORSATO, M. L.; et al. **Osteopetrose maligna: transplante de medula óssea.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v.30, n. 2, p. 168-171, 2008.

SHADUR, B.; et al. **Successful hematopoietic stem cell transplantation for osteopetrosis usingreduced intensity conditioning.** Pediatric Blood And Cancer, v. 65, n. 6, 2018.

FREIRE, F. M.; et al. **Osteopetrose A propósito de um caso clínico.** Revista Portuguesa de Otorrinolaringologia, v. 39, n. 1, p. 73-83, 2001.

STARK, Z.; SAVARIRAYAN, R. **Osteopetrosis**. Orphanet Journal of Rare Diseases, v. 4, n. 5,2009.

YADAV, S.; et al. **Osteopetrosis in two siblings: two case reports.** BMC Research Notes, v. 9,n. 55, 2016.

CAPÍTULO 15

A INFLUÊNCIA DO PROJETO DE EXTENSÃO INTERVENÇÃO PRECOCE - PREVENÇÃO DO AUTISMO NO TRATAMENTO DE CRIANÇAS COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA

Vaitssa Jorge da Silva
Graduanda em Medicina pela Universidade Federal da Paraíba
Instituição: Universidade Federal da Paraíba
Endereço: Campus I - Lot. Cidade Universitária, João Pessoa - PB, 58051-900
Email: vaitssajorge@gmail.com

Jacicarlos Lima de Alencar
Médico e Farmacêutico pela Universidade Federal da Paraíba; Mestre em Produtos Naturais eSintéticos Bioativos pela Universidade Federal da Paraíba; Doutor em Pharmacologie Moleculaire Et Celulaire pela Université de Strasbourg; Professor Associado da UniversidadeFederal da Paraíba.
Instituição: Universidade Federal da Paraíba
Endereço: Campus I - Lot. Cidade Universitária, João Pessoa - PB, 58033-455
E-mail: jacicarlos@gmail.com

RESUMO: O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma síndrome comportamental com etiologias diferentes, na qual o processo de desenvolvimento infantil encontra-se profundamente distorcido (Gillbert, 1990; Rutter, 1996). Esse transtorno caracteriza-se por uma perturbação característica nos seguintes domínios: Interações sociais, comunicação e comportamento focalizado e repetitivo. Ademais, o TEA pode estar relacionado a outras manifestações inespecíficas, como fobias, perturbações de sono ou alimentação e crises de agressividade. Nesse sentido, o projeto de extensão visa auxiliar o tratamento de crianças com TEA por meio da interação com os estudantes. Com base nisso, buscamos avaliar a experiência de acadêmicos de medicina que fizeram parte doprojeto de extensão Intervenção precoce: Prevenção do Autismo. O desenvolvimento desse relato se deu a partir das vivências no projeto de extensão durante o ano de 2018. O mesmo se desenvolvepor meio de consultas do professor orientador com cada criança cadastrada e, somado a isso, são realizadas visitas semanais dos estudantes participantes. Essas visitas possuem duração de uma hora, tendo a finalidade de inserir o aluno na rotina da criança. Com base na experiência durante os dois semestres, foram compreendidas as dificuldades vivenciadas por crianças com TEA e os problemas enfrentados pelos responsáveis para inserir essas crianças no convívio social das demais. Ao longo das visitas foi possível obter uma aproximação com a criança, desenvolvendo sua capacidade comunicação e de relacionar-se com outras pessoas além daquelas que estão no seu convívio diário, com o intuído de minimizar a dificuldade de interação dessas crianças. Como acadêmicos de medicina e pessoas que, anteriormente, não compreendiam grande parte das dificuldades acerca do desenvolvimento enfrentadas por crianças com TEA, o projeto de extensão proporcionou esse entendimento, além de permitir que os alunos auxilias sem e pudessem acompanhar o desenvolvimento dessas crianças.

PALAVRAS-CHAVE: Transtorno do Espectro Autista; Psiquiatria infantil; Saúde mental.

ABSTRACT: Autistic Spectrum Disorder (ASD) is a behavioral syndrome with different etiologies, in which the child development process is deeply distorted (Gillbert, 1990; Rutter, 1996). This disorder is characterized by a characteristic disorder in the following domains: Social interactions, communication and focused and repetitive behavior. In addition, TEA may be related to other non-specific manifestations, such as phobias, sleep or eating disorders, and aggressive crises. In this sense, the extension project aims to assist the treatment of children with TEA through interactionwith students. Based on this, we seek to evaluate the experience of medical scholars who were part of the extension project Early intervention: Autism Prevention. This report was developed based on the experiences of the extension project during 2018. This report is developed through consultations with each registered child by the guidance teacher and, added to this, weekly visits by the participating students. These visits last one hour, with the purpose of inserting the student in the child's routine. Based on the experience during the two semesters, the difficulties experienced by children with TEA and the problems faced by those responsible for inserting thesechildren into the social life of others were understood. During the visits it was possible to get closer to the child, developing their ability to communicate and relate with people other than thosewho are in their daily lives, with the aim of minimizing the difficulty of interaction of these children. As medical students and people who previously did not understand much of the developmental difficulties faced by children with TEA, the extension project provided that understanding, in addition to allowing students to help and monitor the development of these children.

KEYWORDS: Autistic Spectrum Disorder; Child psychiatry; Mental health.

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um transtorno de desenvolvimento, definido por alterações comportamentais e caracterizado por problemas de comunicação e interação social, sensibilidade sensorial, coordenação motora e déficit de atenção que podem prejudicar o desenvolvimento de atividades. Suas apresentações podem sofrer variação de severidade e intensidade. (CARVALHO-FILHA FSS, 2018).

Segundo a Associação Americana de Psiquiatria, o TEA caracteriza-se, principalmente, por dificuldades na comunicação e padrões de comportamentos repetitivos e estereotipados, contendo, ainda, certa heterogeneidade no fenótipo de indivíduos com TEA. As comorbidades sãocomuns nesses indivíduos e, identifica-se, que 70 % dos sujeitos apresentam pelo menos uma comorbidade e 48 % duas ou mais. Dentre as mais comuns, destaca-se a epilepsia. (PORTOLESE, JOANA *et al*, 2017).

Alguns pesquisadores apontam que o comprometimento no desenvolvimento psicossocial de crianças autistas afeta diretamente a vida de seus familiares e cuidadores, implicando na dinâmica familiar. Para que seja realizada a assistência ideal, a interação família é essencial, ademais, nota-se a que deve ser dada a devida importância a avaliação da sobrecarga desses familiares e cuidadores, para averiguar o real impacto da condição na vida dos mesmos e possibilitar a promoção da saúde de forma adequada não apenas da criança, como também daqueles que estão a sua volta, já que o bem-estar de um reflete sobre o outro. (MISQUIATTI, ANDRÉA REGINA NUNES *et al*, 2015).

Nesse contexto, precisamos avaliar as políticas públicas que auxiliam portadores de TEA, seus familiares e cuidadores. Entretanto, nota-se que as mesmas foram desenvolvidas tardiamente no Brasil. Até que se dessem início as ações voltadas ao acolhimento de pessoas com alterações psicológicas, em especial o TEA, populações que enfrentavam qualquer tipo de problema relacionado a saúde mental eram acolhidas apenas por associações como a Associação dos Pais eAmigos dos Excepcionais (APAE). Esse enfrentamento foi, então, desenvolvido por trabalhadores e gestores da Atenção Psicossocial, ligados diretamente às políticas públicas de saúde do SistemaÚnico de Saúde e por associações de pais e familiares de autistas. (OLIVEIRA, Bruno DC *et al*, 2017).

2. METODOLOGIA

Trata-se de um relato de experiência de acadêmicos de medicina que atuaram no projeto Intervenção Precoce: Prevenção do Autismo, desenvolvido na Universidade Federal da Paraíba (UFPB). As atividades foram desenvolvidas em sessões semanais que possuem duração de uma hora, na qual uma dupla de alunos acompanha e se insere na rotina da criança, buscando desenvolver sua capacidade de relação e entender suas dificuldades.

Esse método de inserir o estudante na rotina da família e, principalmente, da criança com TEA é baseado no método americano Floortime, que se baseia na premissa da construção de um círculo de interesses pela criança através da interação com um adulto que vá ao seu encontro.

Baseando-se nisso, e nas evoluções avaliadas pelos discentes e pelo orientador, foram analisadas as influências das ações do projeto no desenvolvimento psicossocial de crianças com TEA durante o período de março a dezembro de 2018.

3. RESULTADOS

As vivências ao longo dos dois períodos letivos de 2018 permitiram o conhecimento maisaprofundado do dia a dia de crianças com TEA e de seus familiares e cuidadores. Ao sermos inseridos, ainda que apenas uma vez por semana, na rotina dessas pessoas, buscávamos compreender o funcionamento e não mudar a dinâmica já realizada anteriormente, nossa intenção ali era fazer com que, dentro de sua própria rotina, a criança desenvolvesse novas habilidades psicossociais.

A proposta estabelecida pelo projeto de extensão era trabalhar subjetivamente a teoria psicanalítica com bebes e crianças, visando um melhor desenvolvimento, já que é comprovado que os primeiros sinais e sintomas do TEA já podem ser percebidos nessa fase.

Com base nessa proposta, ao longo das visitas foi possível obter maior aproximação das crianças, cada uma no seu tempo, e isso permitiu que fomentássemos o interesse das mesmas em algumas atividades, desde jogos educativos, até o desenvolvimento de confiança no outro,processo longo e gradual que tinha como finalidade minimizar as dificuldades de interação dessascrianças e futuros problemas que pudessem desenvolver, além disso, era mostrado aos familiarese/ou formas de continuarem desenvolvendo essas atividades mesmo na nossa ausência, já que o projeto é desenvolvido apenas uma vez na semana.

4. DISCUSSÃO

A multidisciplinaridade no acompanhamento de crianças com TEA e de seus familiares é de extrema importância, fazendo com os mesmos tornem-se mais ativos à medida que compreendem a condição do filho. A presença da figura materna durante esses acompanhamentos e para o desenvolvimento dessa criança é de suma importância, visto que é, geralmente, o primeirovínculo social estabelecido e, a partir daí, a criança começa a fazer transferências e criar o seu círculo social. (MOREIRA; ALENCAR, 2018).

Ficou evidente, durante as vivências, que a interação social com objetivo de estimular o desenvolvimento emocional dessas crianças tem excelentes resultados, ainda que as crianças estejam em níveis de desenvolvimento diferente. Ademais, é válido ressaltar a importância das instruções e ensinamentos para os familiares, que passaram a se inteirar cada vez mais a respeito das necessidades daquela criança, podendo oferecer maior auxílio no seu desenvolvimento.

5. CONCLUSÃO

A introdução dos estudantes no cotidiano dessas famílias mostrou a necessidade de aumentar o número de ações para essa população, visto que cada vez mais estamos encontrando crianças com características autistas. Apesar de sermos acadêmicos de medicina, o entendimentodessas características e a melhor forma de lidar com as mesmas, possuindo um olhar sensível a elae as necessidades individuais de cada paciente e família, só é bem feito na prática, e foi isso que a experiência com o projeto de extensão proporcionou.

De um lado, alunos que passaram a compreender esse transtorno, com sensibilidade e empatia, de outro crianças que gradualmente se desenvolviam e famílias que aprendiam melhor alidar com as alterações causadas pelo TEA.

Conclui-se, portanto, que a inserção de uma nova pessoa disposta a ajudar, que secomprometeu a incentivar e auxiliar em atividades que contribuíssem para o desenvolvimento decrianças com TEA, fez com que as mesmas desenvolvessem novas habilidades de interação, entre outras coisas. Um ganho mútuo, onde acadêmicos de medicina sensibilizaram seu olhar acerca dessa temática e crianças desenvolveram habilidades que antes seus pais achavam que seria muitodifícil de acontecer.

REFERÊNCIAS

Carvalho-Filha FSS, Silva HMS, Castro RP, Moraes-Filho IM, Nascimento FLSC. Coping e estresse familiar e enfrentamento na perspectiva do transtorno do espectro do autismo. Rev. Cient.Sena Aires. 2018; 7(1): 23-30.

PORTOLESE, Joana et al . Mapeamento dos serviços que prestam atendimento a pessoas com transtorno do espectro autista no Brasil. **Cad. Pós-Grad. Distúrb. Desenvolv.**, São Paulo , v. 17, n. 2, p. 79-91, dez. 2017. Disponível em <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-03072017000200008&lng=pt&nrm=iso>. Acessos em 29 out. 2020. http://dx.doi.org/10.5935/cadernosdisturbios.v17n2p79-91.

MISQUIATTI, Andréa Regina Nunes et al . Sobrecarga familiar e crianças com transtornos do espectro do autismo: perspectiva dos cuidadores. **Rev. CEFAC**, São Paulo , v. 17, n. 1, p. 192- 200, Feb. 2015 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-18462015000100192&lng=en&nrm=iso>. accesson 29 Oct. 2020. https://doi.org/10.1590/1982-0216201520413.

OLIVEIRA, Bruno Diniz Castro de et al . Políticas para o autismo no Brasil: entre a atenção psicossocial e a reabilitação1. **Physis**, Rio de Janeiro , v. 27, n. 3, p. 707-726, jul. 2017. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-73312017000300707&lng=pt&nrm=iso>. acessosem 29 out. 2020. https://doi.org/10.1590/s0103-73312017000300017.

ONZI, Franciele Zanella; GOMES, Roberta de Figueiredo. TRANSTORNO DO ESPECTROAUTISTA: A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO E REABILITAÇÃO. **Revista Caderno Pedagógico**, [S.l.], v. 12, n. 3, dez. 2015. ISSN 1983-0882. Disponível em: <http://univates.br/revistas/index.php/cadped/article/view/979>. Acesso em: 29 out. 2020.

MIELE, Fernanda Gonçalves; AMATO, Cibelle Albuquerque de la Higuera. Transtono do espectro autista: qualidade de vida e estresse em cuidadores e/ou familiares - revisão de literatura. **Cad. Pós-Grad. Distúrb. Desenvolv.**, São Paulo , v. 16, n. 2, p. 89-102, dez. 2016. Disponível em <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-03072016000200011&lng=pt&nrm=iso>. acessosem 29 out. 2020. http://dx.doi.org/10.5935/1809-4139.20160010.

MOREIRA, Ana Carolina Alves; ALENCAR, Jacicarlos Lima. A importância da figura materna no desenvolvimento psicossocial da criança com transtorno do espectro autista. **Brazilian Journalof health Review**, [*S. l.*], p. 342 - 345, 17 dez. 2018. DOI 2595-6825. Disponível em: https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/968. Acesso em: 6 nov. 2020.

ZAQUEU, Livia da Conceição Costa et al . Associações entre Sinais Precoces de Autismo, Atenção Compartilhada e Atrasos no Desenvolvimento Infantil. **Psic.: Teor. e Pesq.**, Brasília , v. 31, n. 3, p. 293-302, Sept. 2015. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-37722015000300293&lng=en&nrm=iso>. accesson 29 Oct. 2020. https://doi.org/10.1590/0102-37722015032243293302.

CAPÍTULO 16

ANÁLISE DA DOR E QUALIDADE DO SONO EM MULHERES COM FIBROMIALGIA APÓS APLICAÇÃO DA ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA NERVOSA TRANSCUTÂNEA (TENS) - SÉRIE DE CASOS

Lorraine de Lima Camilo
Graduanda de Fisioterapia
Instituição: Universidade Cruzeiro do Sul
Endereço: Rua Monte Branco, 147, Parque das Nações, Guarulhos/SP - Brasil - CEP: 07243-280
E-mail: lolima.camilo@hotmail.com

Kaique Rodrigues da Silva
Graduando de Fisioterapia
Instituição: Universidade Cruzeiro do Sul
Endereço: Rua Líbero Ancona Lopes, 1000, Parque Cruzeiro do Sul, Ermelino Matarazzo – SP –Brasil – CEP: 08070-280
E-mail: kaique_rds97@hotmail.com

Carlos Antônio Lima Galvão
Graduando de Fisioterapia
Instituição: Universidade Cruzeiro do Sul
Endereço: Rua Simone Monteiro de Oliveira, 200, Jardim Guaracy, Guarulhos – SP – Brasil –CEP: 07262-219
E-mail: carloslimagalvao@gmail.com

Leandro Lazzareschi
Doutor em Engenharia Biomédica pela Universidade de Mogi das Cruzes
Docente da Universidade de Mogi das Cruzes e do Centro Universitário São Camilo ePesquisador Convidado do Laboratório de Ambientes Virtuais e Tecnologia Assistiva (LAVITA) no Núcleo de Pesquisas Tecnológicas (NPT) da Universidade de Mogi das Cruzes
Instituição: Universidade de Mogi das Cruzes
Endereço: Avenida Dr. Candido Xavier de Almeida e Souza, 200 – Centro Cívico – Mogi dasCruzes – SP – Brasil – CEP: 08780-911
E-mail: leandrolazzareschi@umc.br

Surama Cecília de Castro Ribeiro Lima
Mestre em Reabilitação - UNIFESP/EPM Docente da Universidade Cruzeiro do Sul
Instituição: Universidade Cruzeiro do Sul
Endereço: Av. Dr. Ussiel Cirilo, 225 - Vila Jacuí, São Paulo - SP, 08060-70
E-mail: suramalima@gmail.com

Alexandre da Silva
Doutor em Saúde Pública (USP) Docente: Faculdade de Medicina de Jundiai (FMJ)
Instituição: Faculdade de Medicina de Jundiai (FMJ)
Endereço: Rua Francisco Teles, 250 – Vila Arens II, Jundiaí – SP, 13202-550
E-mail: alexandre.geronto@gmail.com

Eduardo Filoni
Doutor em Ciências pela Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP
Professor do Centro Universitário ENIAC
Professor da Universidade Guarulhos
Instituição: Centro Universitário ENIAC
Endereço: Rua Força Pública, 89 – Centro – Guarulhos/SP – Brasil - CEP 07012-030
E-mail: edufiloni@hotmail.com

RESUMO: Introdução: A fibromialgia (FM) é definida como uma síndrome dolorosa crônica na qual não ocorre inflamação de etiologia desconhecida e apresenta dor generalizada no sistema musculoesquelético. O objetivo deste estudo foi verificar a melhora clínica da dor, qualidade de vida e do sono em mulheres portadoras de FM por meio da Estimulação Elétrica Nervosa Transcutânea (TENS). Métodos: Foram incluídas no estudo mulheres com diagnóstico clínico deFM e excluídas mulheres com mais de 60 anos ou que não pudessem comparecer aos atendimentos. Os instrumentos de avaliação utilizados foram: Escala Visual Analógica (EVA), Mapa de Dor, Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI) e Questionário de Impacto da Fibromialgia (FIQ). As participantes foram submetidas a 14 aplicações da TENS no modo acupuntura e as avaliações foram realizadas em três momentos. Resultados: Houve redução da intensidade da dor e número de tender points em 3 participantes assim como melhora na qualidadedo sono e um efeito mais discreto em uma delas. Houve melhora da qualidade de vida para três das pacientes submetidas a TENS. Conclusões: A melhora da dor, qualidade de vida e qualidade do sono com a aplicação da TENS, mesmo após um mês do tratamento, sugere que esta modalidade terapêutica pode ser positiva para pacientes com fibromialgia.

PALAVRAS-CHAVE: Fibromialgia, Qualidade de vida, Estimulação elétrica, Analgesia, Índice de massa corporal.

ABSTRACT: Introduction: The fibromyalgia (FM) is defined as a chronic painful syndrome, where there is no inflammation, of unknown etiology and presents generalized pain in the musculoskeletal system.The objective of this study is verify clinical improvement pain, quality of life and sleep in womenbearers of FM by means of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). Methods: The study included women with a clinical diagnosis of FM and excluded women over 60 years old orwho could not attend the services. The assessment instruments used were: Visual Analogue Scale (VAS), Pain Map, Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) and Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). The participants were submitted to 14 applications of TENS in acupuncture mode and the evaluations were carried out in three moments. Results: There was a reduction in pain intensity and number of tender points in 3 participants as well as an improvement in sleep quality and a more discreet effect in one of them. There was an improvement in quality of life for three of the patients undergoing TENS. Conclusions: The improvement in pain, quality of life and quality of sleep with the application of TENS, even after one month of treatment, suggests that thistherapeutic modality may be positive for patients with fibromyalgia.

KEYWORDS: Fibromyalgia, Quality of life, Electrical stimulation, Analgesia, Body Mass Index.

1. INTRODUÇÃO

A fibromialgia (FM) é definida como uma síndrome dolorosa crônica de etiologia desconhecida, na qual não ocorre inflamação, e apresenta dor generalizada no sistema musculoesquelético. Podem estar presentes outras manifestações como distúrbio do sono, fadiga crônica, rigidez muscular, distúrbios psicológicos como depressão e ansiedade, parestesias,cefaleia e constipação ou diarreia [1]. A principal característica semiológica da FM é seu começo imperceptível, levando em conta que a dor e outros sintomas são inicialmente leves e breves. Os programas de tratamento fisioterapêutico proporcionam maiores ganhos na diminuição do impactodos sintomas na vida das pacientes[2].

O Colégio Americano de Reumatologia propõe como critérios diagnósticos: dor difusa, durante ou, pelo menos, por 3 meses e ocorrendo em 11 ou mais dos 18 pontos dolorosos estabelecidos ou tender points, submetidos à palpação com pressão de 4 Kg/cm^2. Para um tender point ser considerado positivo, o paciente deve declarar dor à palpação[3].

A dor é como uma sensação subjetiva que acompanham a ativação de nociceptores (terminações nervosas livres que são receptores de dor) e que sinalizam a força de estímulos reaisou potenciais que lesam o tecido.

A caracterização da dor pode ser classificada de acordo com o aspecto biopsicossocial. Destaca-se que diferentes grupos sociais, homens e mulheres com rotina e demanda de trabalho diferentes, podem ter limiares de dor alterados, sendo as mulheres mais comprometidas devido a sua dupla jornada de trabalho, domiciliar e profissional[18].

As terminações nervosas livres dão origem a fibras nervosas aferentes de pequeno diâmetroque conduzem potenciais de ação para a medula espinhal e centros superiores do sistema nervosocentral. Essas fibras aferentes são classificadas como fibras mielinizadas A§ ("rápida"), com velocidade de condução entre 5 e 30m/s, ou fibras C não-mielinizadas, que conduzem potenciais de ação com velocidade entre 0,5 e 2m/s (as fibras A§ são também chamadas de fibras do grupo III e as fibras C de fibras do grupo IV)[4].

O mecanismo analgésico, ou seja, como o corpo reage a esses estímulos, ocorre por dois mecanismos: a teoria da comporta e por meio da liberação de opioides endógenos.

A primeira, conhecida como ascendente, ocorre quando as células da substância gelatinosa(SG) recebem impulsos aferentes mecanossensitivos por meio de mecanoceptores (ativados por tato e pressão), fibras A-beta (35-75m/s) que possuem baixo limiar de ativação, largo diâmetro e atuam ativando a SG.

O segundo, de caráter descendente, é um mecanismo que se baseia na influência fisiológicadescendente na célula T. A atividade na substância cinzenta do núcleo periaquedutal (SCPA) e nos núcleos da rafe estimula a produção de opioides endógenos (encefalinas, endorfinas edinorfinas). A ação desses opioides geralmente é inibitória à dor. Portanto, esses permitem a excitação dos neurônios descendentes da SCPA impedindo a inibição de fundo das células da SCPA. Quando isso acontece, essas células ficam livres para exercer influência sobre as células da SG do corno dorsal da substância cinzenta da medula espinhal que, por sua vez, inibirão a transmissão das informações nociceptivas através das células T[4].

A Estimulação Elétrica Nervosa Transcutânea (TENS) é definida com uma corrente elétrica de baixa frequência baseada na ativação dos sistemas opioides endógenos e na teoria dascomportas. Utiliza eletrodos em contato direto com a pele para produzir efeito analgésico, modulando e aumentando a tolerância de dor[5].

A TENS pode ser parametrizada em modalidades de baixa frequência (4Hz) e altaintensidade ou alta frequência (acima de 100Hz) e baixa intensidade. Com baixa frequência e altaintensidade, temos a produção do efeito analgésico por meio da ativação de receptores opioides, que atuam liberando substâncias analgésicas endógenas pelo cérebro ou na medula espinal.

2. MÉTODOS

Participaram do estudo mulheres de 30 a 60 anos com diagnóstico clínico de Fibromialgia (FM) encaminhadas para avaliação na Clínica de Fisioterapia da Universidade Cruzeiro do Sul (UNICSUL). Foram excluídas mulheres com marca-passo cardíaco, alteração de sensibilidade cutânea, útero gravídico e indisponibilidade de comparecer aos atendimentos. As pacientes foramnotificadas sobre os riscos e benefícios por meio do termo de consentimento livre e esclarecido.

A análise do Índice de Massa Corporal (IMC) foi resultante do Kg/m^2, com mensuração pela balança analógica sendo classificados com obesidade ≥ 30 Kg/m^2 e em estado de normalidadede 18,5 a 24,99 Kg/m^2.

Para quantificação da dor foi utilizada a Escala Visual Analógica (EVA), sendo

compostapor uma linha numerada de 0 a 10 contemplando três categorias: dor leve, moderada e intensa. Sendo classificada na extremidade próxima de zero como nenhuma dor, e na de dez como dor insuportável.[6] Foi aplicado o Mapa de Dor a fim da avaliação de áreas hipersensíveis à palpação por meio da aplicação de uma pressão digital de 4 Kg/cm^2 [7].

O sono foi avaliado utilizando o Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI) composto por 19 questões e avalia sete componentes do sono. Cada componente possui um escore quantificado de 0 a 3, sendo que a somatória dos valores varia de 0 a 21, visto que quanto maior o número obtido, pior a qualidade do sono[8].

A qualidade de vida foi avaliada por meio do Questionário de Impacto da Fibromialgia (FIQ). Ele avalia a qualidade de vida de maneira específica para pacientes portadores de FM, sendo composto por 19 questões, mensura aspectos pertinentes a função, capacidade funcional, situação profissional, bem-estar geral e sintomas físicos. As questões são organizadas em 10 itens contemplando uma pontuação de 0 a 100 mensurando aspectos pertinentes a função da FM na qualidade de vida, sendo que quanto mais elevado o escore, maior é o impacto da FM[9].

Foi utilizado a intervenção por meio da TENS, modo acupuntura, com limiar motor de fibrilação, frequência de 4Hz e largura de pulso de 200 µs com tempo de aplicação de 40 minutos[5,10].

Foram realizados 14 atendimentos, duas vezes na semana, com as pacientes posicionadas em decúbito ventral e eletrodos alocados à região cervical (altura do músculo trapézio superior) edois na região lombar (altura de espinhas ilíacas póstero superior), por meio do limiar motor de fibrilação. Realizamos a reavaliação após os 14 atendimentos e após um mês sem a intervenção do aparelho com os mesmos métodos utilizados a fim de evidenciar possíveis efeitos prolongadosda intervenção.

A amostra foi quantificada em análise estatística por método descritivo simples por meio de frequências absolutas e medidas de tendência central de dispersão para as variáveis quantitativas. O valor de delta corresponde ao valor da diferença entre a subtração do escore obtidono período pré e o período final a fim de estimar variâncias e intervalos de confiança.

3. RESULTADOS

Foram atendidas quatro mulheres com média de idade de 46 (± 9,72) anos,

IMC de 29,07(± 2,68) Kg/m^2 (tabela 1).

Tabela 1. Dados antropométricos obtidos por meio da idade, altura, peso, IMC (classificação do índice de massacorporal da World Health Organization).

DADOS ANTROPOMÉTRICOS				
	Idade (anos)	**Altura (cm)**	**Peso (Kg)**	**IMC (Kg/m^2)**
Caso 1	43	162	81	30,86
Caso 2	60	156	74,5	30,61
Caso 3	33	156	74	30,4
Caso 4	48	159	61,8	24,44

Fonte: Os Autores.

Observou-se uma frequência de obesidade (IMC ≥ 30 Kg/m2) em três das pacientes e peso dentro da normalidade (IMC 18,5 < 24,99 Kg/m2) em uma delas (caso 4).

Na Escala Visual Analógica (EVA), destaca-se uma redução da dor em três pacientes (tabela 2).

Tabela 2. Dados analíticos da EVA antes (pré), ao final dos 14 atendimentos e após 30 dias.

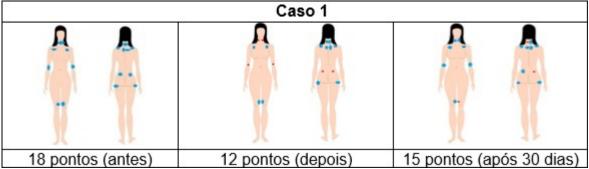
ESCALA VISUAL ANALÓGICA (EVA)				
	Pré	**Final**	**Pós 30 dias**	**DELTA (Δ) Pré/Final**
Caso 1	7	7	9	0
Caso 2	10	7	8	3
Caso 3	9	4	2	5
Caso 4	3	0	2	3

Fonte: Os Autores.

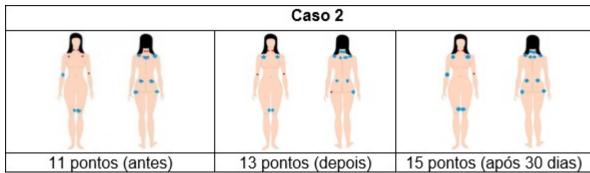
No caso 3, com escore inicial de 9, houve diminuição após 14 atendimentos para o grau 4 e continuou a regredir após um mês, obtendo o grau 2 de dor. Nos casos 2 e 4 é visto uma reduçãode 3 graus na escala, todavia, após um mês, houve aumento da dor de 1 e 2 graus, respectivamente. No caso 1, não houve diferença entre o

antes e depois dos atendimentos, com a paciente permanecendo no nível 7: dor moderada, e piorando para o nível 9: dor intensa, após 30 dias.

Corroborando com os achados da EVA, o caso 1 do Mapa de Dor teve uma diminuição de 6 pontos dolorosos entre o antes e depois, mas houve aumento de 3 pontos dolorosos após 30 dias (figura 1).

Figura 1. Mapa de Dor da paciente 1 na 1º avaliação (antes), 2º avaliação (depois) e 3º avaliação (após 30 dias).

Fonte: Os Autores.

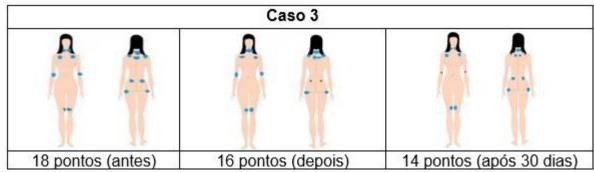
O caso 2 demonstrou aumento progressivo de 2 pontos entre cada reavaliação totalizando15 pontos após 30 dias (figura 2).

Figura 2. Mapa de Dor da paciente 2 na 1º avaliação (antes), 2º avaliação (depois) e 3º avaliação (após 30 dias).

Fonte: Os Autores.

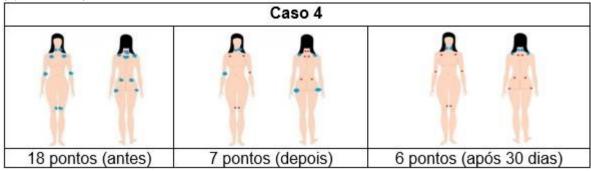
Esse resultado pode estar associado a intercorrências (faltas e mudanças nos atendimentos por parte da paciente) associados a dupla rotina, domiciliar e profissional, que pode sugerir uma possível explicação para o aumento dos pontos dolorosos.

Corroborando com os achados da EVA, o caso 3 demonstrou um resultado satisfatório na diminuição de 2 pontos entre cada reavaliação e que o resultado

estendeu-se após 30 dias (figura 3).

Figura 3. Mapa de Dor da paciente 3 na 1º avaliação (antes), 2º avaliação (depois) e 3º avaliação (após 30 dias).

Fonte: Os Autores.

O caso 4 obteve o melhor resultado em relação à diminuição dos pontos dolorosos, com queda progressiva de 11 pontos e diminuição de 1 ponto após 30 dias (figura 4). Esse achado ratifica os dados expostos na EVA e sugere-se que possa ter relação com uma rotina menos conturbada da paciente.

Figura 4. Mapa de Dor da paciente 4 na 1º avaliação (antes), 2º avaliação (depois) e 3º avaliação (após 30 dias).

Fonte: Os Autores.

Em relação ao PSQI, a paciente do caso 1 apresentou redução de 3 pontos no questionário,comparando o período pré e ao final dos atendimentos, decaindo ainda mais após 30 dias para 2 pontos (tabela 3).

Tabela 3. Dados analíticos do PSQI antes (pré), após 14 atendimentos (final) e após 30 dias.

Questionário Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI)				
	Pré	**Final**	**Pós 30 dias**	**DELTA (Δ) Pré/Final**
Caso 1	10	7	2	3
Caso 2	19	5	15	14
Caso 3	13	12	11	1
Caso 4	15	16	16	1

Fonte: Os Autores.

A paciente do caso 2 teve o melhor resultado entre pré e ao final dos atendimentos, notando-se uma queda de 14 pontos no escore total, porém, observa-se que, após 30 dias, a qualidade do sono voltou a piorar. Sugere-se que esse achado deve-se ao fato da falta de assiduidade da paciente aos atendimentos, principalmente nos últimos dias.

Não observou-se melhora na qualidade do sono das pacientes dos casos 3 e 4. Todavia, observamos que as pacientes dos casos 1 e 2, que atuam em modalidade trabalhista braçal, tiveram redução em comparação as demais.

No FIQ, o caso 1 experimentou uma melhora constante na qualidade de vida representada pela queda na pontuação do questionário de 82 pontos no pré atendimento, para 52 pontos ao finale 45 pontos após 30 dias (tabela 4).

Tabela 4. Dados analíticos do FIQ antes (pré), após as 14 atendimentos (final) e após 30 dias.

Questionário de Impacto de Fibromialgia (FIQ)				
	Pré	**Final**	**Pós 30 dias**	**DELTA (Δ) Pré/Final**
Caso 1	89	52	45	37
Caso 2	76	76	70	0
Caso 3	100	37	87	63
Caso 4	74	34	63	40

Fonte: Os Autores.

Não observamos diferença na qualidade de vida do caso 2. Pode-se sugerir

como explicação a esse resultado a falta de assiduidade aos atendimentos por parte da paciente.

No caso 3, em contrapartida, observamos a melhora entre pré e o final dos atendimentos, apresentando escore de 100 pontos antes do tratamento, 37 pontos ao final e 87 pontos após 30 dias. Embora houve um aumento no escore no pós 30 dias, observamos a melhora ao final dos atendimentos.

A paciente do caso 4 apresentou melhora da qualidade de vida com uma redução de 40 pontos ao final dos atendimentos, tendo um aumento de 27 pontos após 30 dias.

4. DISCUSSÃO

Destaca-se na literatura uma prevalência de 4,2 % da fibromialgia (FM) em mulheres em comparação a 0,2 % em homens[11].

Conforme achado nos resultados, sugere-se que as pacientes que estão acima do peso e enfrentam duas rotinas, domiciliar e profissional, podem ter uma maior suscetibilidade à dor. Ademais, tais dados podem ser apontados mediante achados da paciente (caso 4) que se encontra com IMC em estado de normalidade, em comparação aos demais casos, e, visto mais à frente, com níveis dolorosos menos acentuados e rotina menos conturbada por não exercer atividade profissional, apenas domiciliar.

Além disso, um estudo recente demonstrou que indivíduos com IMC mais elevado apresentam um quadro de obesidade e experimentam um limiar de dor reduzido a estímulos mecânicos e elétricos[12].

Verifica-se que a paciente do caso 3 foi a que mais obteve benefícios analgésicos, pois sua dor regrediu do nível 9: dor intensa, para o nível 4: dor moderada e seguiu regredindo até o nível 2: dor leve.

Sugere-se que essa melhora pode ter relação com a assiduidade aos atendimentos e, como consequência, a intervenção proporcionou melhora da dor mesmo após 30 dias sem aplicação da eletroanalgesia.

De acordo com Vance *et al*. (2015), é visualizado que a TENS atua aumentando a concentração de β-endorfinas na corrente sanguínea e no líquor em seres humanos. Esse fator pode ser uma possível explicação a diminuição do quadro álgico que perdurou mesmo após 30 dias.[13] Em um estudo recente sugere-se que a TENS pode gerar um efeito classificado como cumulativo, apontando uma redução após 4

semanas de uso da mesma quando em comparação com um tratamento em um único atendimento[14].

A paciente do caso 2 teve uma redução do nível 10: dor intensa, para o nível 7: dor moderada e após um mês teve aumento para o nível 8: dor intensa. Tais achados demonstram que a intervenção é vantajosa na diminuição da dor, todavia, houve intercorrências da paciente relacionadas a faltas ou alterações dos dias de atendimentos, e, sugere-se que, esses fatores podem ter influência na melhora da paciente.

A paciente do caso 4 teve uma redução do nível 3: dor moderada, para nível 0: ausência de dor e após 30 dias teve um aumento para o nível 2: dor leve. Esses resultados demonstram que a intervenção foi suficiente para inibir o estímulo doloroso da paciente após 14 atendimentos e manter o nível de dor abaixo do que ela havia começado mesmo após 30 dias.

A paciente do caso 1 teve uma estabilização do quadro doloroso do nível 7: dor moderada, antes e depois dos atendimentos e após um mês teve piora para o nível 9: dor intensa. Com isso, é visto que a intervenção foi efetiva em evitar a piora do quadro doloroso, sendo que após um mês houve aumento do nível de dor moderada para a dor intensa. Diante de tais resultados, um estudo recente corrobora conosco e demonstra que 30 minutos de tratamento com TENS é suficiente para induzir a redução da intensidade da dor[15].

Tais achados são baseados na fisiologia da dor que sugere que o sistema de encefalinas, endorfinas e dinorfinas, pertencentes ao corpo como opioides endógenos, são alterados no sistema do paciente portador de FM que pode, dessa forma, modificar o processamento da dor[16].

Dessa maneira, a baixa frequência (< 10Hz), é responsável por induzir a analgesia e reduzir a dor por meio da transmissão aos receptores μ-opioides em nível espinhal e supra-espinhal. A baixa frequência e alta intensidade da TENS ativa fibras Aδ e do tipo C, via mecanismo de recrutamento inibidor descendente[16].

Ademais, sugere-se que o efeito analgésico é intimamente relacionado a ativação de receptores opioides μ por meio da TENS de baixa frequência resultando na analgesia[17].

Sugere-se que ocorra a modulação, por meio da ativação de mecanismos inibitórios centrais descendentes, que reduzem sinais excitatórios álgicos na região posterior da medula pela utilização da TENS[11].

A diferença entre os níveis de dor encontrados nas pacientes pode estar associada ao estilo de vida e de trabalho das mesmas. É destacado, conforme um estudo recente E. Briones- Vozmediano (2017), que a divisão de gêneros entre homens e mulheres leva o público feminino aassumir certos papéis designados com base no sexo e, assim, classificam-se como papéis incumbidos ao gênero. Esses papéis dão origem a estilos de vida que tornam-se prejudiciais à saúde. Dessa maneira, o autor sugere, corroborando com nossos achados, que tais modelos culturais oriundos da responsabilidade familiar e, sobretudo, da dupla carga de trabalho fora e dentro de casa, tem repercussões que geram uma maior taxa de morbidade e acentuado risco à piora[18].

As pacientes dos casos 1 e 2 atuam com ofício profissional varejista braçal contínuo que pode ser um dos fatores a explicar o porquê dos níveis mais acentuados de dor e a pequena porcentagem de melhora.

A paciente do caso 4, em contrapartida, atua como dona de casa e não exerce atividade profissional, o que pode ser um fator associado ao baixo índice doloroso e melhora da dor.

Já a paciente do caso 3 atua com demanda profissional menos exaustiva, o que pode sugerirque a intervenção teve efeito mais atenuante em um distúrbio doloroso associado a estímulos álgicos oriundos do estresse e da dor provocada pelo trabalho braçal.

Dessa forma, destaca-se a associação da dor com fatores como: depressão, ansiedade,fadiga, sintomas relacionados ao sono, qualidade de vida, performance no trabalho e vida social[16]. Conforme demonstrado no estudo de Dailey *et al*. (2019), e, corroborando com nossos achados, quatro semanas foram suficientes para visualização de resultados favoráveis à diminuição da dor por meio da aplicação da TENS[14].

Por meio da análise dos dados obtidos em relação a intensidade da dor e os pontos dolorosos, destaca-se que as pacientes que desempenham trabalho braçal e contínuo têm uma melhora mínima da dor e da diminuição dos pontos dolorosos. Esses dados podem ser explicados pela dupla jornada, que é um fator relacionado a maior taxa de morbidade e acentuado risco à piora[18]. Em contrapartida, pacientes que desempenham funções menos exaustivas tem uma melhora da dor mais acentuada em comparação às que prestam trabalho braçal.

A dor associada à FM interfere na função diária, no trabalho e nas atividades

sociais dos indivíduos, resultando, assim, na diminuição da qualidade de vida. O aspecto da fadiga encontradonesses pacientes contribui ainda mais para a redução da função física como observado no presenteestudo corroborando com outro trabalho anterior, onde a aplicação da TENS promove melhora dador, da função e da qualidade de vida[19].

A pesquisa de Ozen et. al. (2019), que também realizou a intervenção com uso da TENS em paciente fibromiálgicos, observou que houve melhora da dor, fadiga, rigidez, ansiedade e depressão [20].

O estudo de Correa-Rodríguez et. al. (2019), descobriu que o IMC está intimamente associado à doença e a severidade dos sintomas. Em conclusão, os achados revelaram que valoresmais altos de IMC estão associados a piores índices de qualidade de vida em pacientes fibromiálgicos e que mulheres com sobrepeso e obesas com FM têm maior gravidade dos sintomas[12].

Esse achado pode justificar os dados encontrados na presente pesquisa, no qual as três pacientes que foram classificadas como obesas apresentaram piores índices de qualidade de vida, no período pré-intervenção, porém, apresentaram melhora nos períodos pós-intervenção e após um mês do final dos atendimentos.

Além disso, esses dados corroboram com achados de qualidade de vida e do sono, onde a paciente do caso 1 demonstrou melhora e perdurou com resultado favorável após 30 dias. Destaca-se a inter-relação entre os achados do FIQ e PSQI, que quando aplicados em conjunto, demonstram resultados coincidentes entre a latência do sono e a qualidade de vida[21].

Na paciente do caso 4, houve melhora na qualidade de vida com aumento após 30 dias, porém com resultados mais vantajosos em relação ao começo dos atendimentos.

A paciente do caso 3 obteve melhora do quadro doloroso entre o pré e ao final dos atendimentos com subida após 30 dias.

A paciente do caso 2 não teve melhora entre o pré e o período final, porém com decréscimo após 30 dias, dessa forma, sugere-se que essa baixa da melhora pode ser justificada à alta demandatrabalhista e dupla jornada da paciente conforme dados sugeridos por Briones-voz mediano(2016)[18].

Em contrapartida aos achados de dor, por meio da análise dos resultados da qualidade do sono, observamos um melhor resultado nas pacientes que desempenham trabalho do tipo braçal (caso 1 e 2) que sugere que a intervenção foi

mais favorável à melhora da qualidade do sono em demandas exaustivas de trabalho em comparação as demais pacientes. Nesse caso, a paciente do caso 1 perdurou em aumento da qualidade do sono após 30 dias, já no caso 2, por mais que tenhatido melhora no pré e pós-atendimento, essa experimentou a piora da qualidade do sono após 30 dias.

Além disso, os resultados encontrados nesse estudo podem ser explicados por meio do achado no qual o percentual de massa gorda está associado à latência do sono e gordura visceralestá ligada à qualidade do sono em mulheres portadoras de FM, sugerindo um efeito deletério daobesidade nas características do sono dessas mulheres[12].

Com isso, Ruthes, E. M. et al.(2017), corroborando com nossos achados, aponta que pessoas portadoras de FM, classificadas com sobrepeso ou obesidade, apresentam menor qualidade do sono por meio da comparação entre o ganho de gordura e a redução da qualidade dosono[22].

O estudo de Lauretti, Chubaci e Mattos (2013), no qual todas as pacientes fizeram uso diário da TENS por sete dias consecutivos, apresentaram melhora evidente do sono. Isso demonstra que o uso da TENS, embora aplicado localmente, tem repercussões sistêmicas,incluindo sobre a qualidade do sono[23].

Esses achados de qualidade do sono ratificam os achados de qualidade de vida, onde a paciente do caso 1 demonstrou melhora e perdurou com resultado favorável após 30 dias.

Destaca-se que a dor é um fator limitante e intimamente ligado ao adormecer e que há uma correlação positiva entre a latência do sono e a qualidade de vida, corroborando com nossos achados[22].

A paciente do caso 3, ratificando achados apontados na EVA, teve melhora na qualidade de vida, entre o pré e ao final dos atendimentos, por mais que tenha havido subida após período sem intervenção.

Já a paciente do caso 4, houve melhora na qualidade de vida com aumento após 30 dias, porém com resultados mais vantajosos em relação ao começo.

A paciente do caso 2 teve melhora na qualidade do sono, porém com piora após 30 dias, mas, ainda, com resultado menor em comparação ao atendimento inicial. Sobre a qualidade de vida, não desempenhou melhora entre o período pré e pós, entretanto, experimentou pouca melhora após 30 dias que pode ser justificada pelos possíveis efeitos cumulativos da TENS[14].

Conclui-se que a TENS mostrou ser uma modalidade terapêutica eficaz na dor, qualidade de vida e do sono, tanto no período imediato após os atendimentos e perdurando em até 30 dias, sugerindo um efeito cumulativo da aplicação da TENS, embora haja diferença entre as pacientes que participaram.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos imensamente aos nossos orientadores pelo excelente papel na elaboração, desenvolvimento e conclusão do trabalho, aos funcionários da clínica de fisioterapia da Universidade Cruzeiro do Sul e coordenação, ao fisioterapeuta Renan Kelver Zagolin por contribuir imensamente com apoio e supervisão durante a intervenção, às nossas pacientes que disponibilizaram seu tempo para contribuir à viabilidade dessa pesquisa, à bióloga Alyne Riani Moreira e Letícia Silva por nos auxiliar com tanta dedicação durante o desenvolvimento e finalização do projeto.

REFERÊNCIAS

1- COMISSÃO DE DOR E FIBROMIALGIA (Brasil). Fibromialgia – Definição, Sintomas e Porque Acontece. 2011.

2- PEREIRA, Antonio Wesley Barbosa et al. Liberação Auto - Miofascial no tratamento da fibromialgia: revisão de literatura sistemática. Brazilian Journal Of Health Review, [S.L.], v. 3, n. 2, p. 3158-3165, 2020. Brazilian Journal of Health Review.

3- ARNOLD, Lesley M. et al. AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. The Journal Of Pain, [S.L.], v. 20, n. 6, p. 611-628, jun. 2019. Elsevier BV.

4- FRAPTON V. Eletroestimulação nervosa transcutânea. In: Kitchen S, Bazin, S. Eletroterapia de Clayton. 10ª ed. São Paulo: Manole; 1998. p. 276-94.

5 - JOHNSON, Mark I et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for fibromyalgia in adults. Cochrane Database Of Systematic Reviews, [S.L.], p. 1-57, 9 out. 2017.

6 - MARTINEZ, José Eduardo et al. Análise da aplicabilidade de três instrumentos de avaliação de dor em distintas unidades de atendimento: ambulatório, enfermaria e urgência. Revista Brasileira de Reumatologia, [S.L.], v. 51, n. 4, p. 304-308, ago. 2011. Springer Science and Business Media LLC.

7 - ALENCAR, Jf; COURY, Hjcg; OISHI, J. Aspectos relevantes no diagnóstico de dort e fibromialgia. Brazilian Journal Of Physical Therapy, [s.l.], v. 13, n. 1, p.52-58, fev. 2009.

8 - ARAUJO, Pablo Antonio Bertasso de et al. Índice da qualidade do sono de pittsburgh para uso na reabilitação cardiopulmonar e metabólica. Revista Brasileira de Medicina do Esporte, [S.L.], v. 21, n. 6, p. 472-475, dez. 2015. FapUNIFESP (SciELO).

9 - MOURA, Caroline Rodrigues de Barros et al. Uso da hidrocinesioterapia em pacientes com síndrome da fibromialgia: revisão bibliográfica. Brazilian Journal Of Health Review, [S.L.], v. 3, n. 4, p. 10432-10444, 2020.

10 - MORIMOTO, H. C. et al. Estimulação elétrica nervosa transcutânea nas modalidades convencional e acupuntura na dor induzida pelo frio. Fisioter. Pesqui., São Paulo , v. 16, n. 2, jun. 2009.

11- GARCÍA, Álvaro Megía et al. Efectos analgésicos de la estimulación eléctrica nerviosa transcutánea en pacientes con fibromialgia: una revisión sistemática. Atención Primaria, [S.L.], v. 51, n. 7, p. 406-415, ago. 2019. Elsevier BV.

12 - CORREA-RODRÍGUEZ, María et al. The Association of Body Mass Index and Body Composition with Pain, Disease Activity, Fatigue, Sleep and Anxiety in Women with Fibromyalgia. Nutrients, [S.L.], v. 11, n. 5, p. 2-13, 27 maio 2019. MDPI AG.

13 - VANCE, Carol Gt et al. Using TENS for pain control: the state of the evidence. Pain Management, [S.L.], v. 4, n. 3, p. 197-209, maio 2014. Future Medicine Ltd.

14- DAILEY, Dana L. et al. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation Reduces Movement-Evoked Pain and Fatigue: a randomized, controlled trial. Arthritis & Rheumatology, [S.L.], v. 72, n. 5, p. 824-836, 18 mar. 2020. Wiley.

15 - ARIENTI, Chiara. Is transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) effective in adults with fibromyalgia? A Cochrane Review summary with commentary. Journal Of Musculoskeletal And Neuronal Interactions. Milão, p. 250-252. 2019.

16 - F, Carbonario et al. Effectiveness of high-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation at tender points as adjuvant therapy for patients with fibromyalgia. 2013.

17 - YÜKSEL, Merve et al. Quantitative Data for Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation and Acupuncture Effectiveness in Treatment of Fibromyalgia Syndrome. Evidence-Based Complementary And Alternative Medicine, [S.L.], v. 2019, p. 1-12, 4 mar. 2019. Hindawi Limited.

18 - BRIONES-VOZMEDIANO, Erica. The social construction of fibromyalgia as a health problem from the perspective of policies, professionals, and patients. Global Health Action, [S.L.], v. 10, n. 1, p. 1-12, jan. 2017. Informa UK Limited.

19 - NOEHREN, Brian et al. Effect of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation on Pain, Function, and Quality of Life in Fibromyalgia: a double-blind randomized clinical trial. Physical Therapy, [S.L.], v. 95, n. 1, p. 129-140, 1 jan. 2015. Oxford University Press (OUP).

20 - OZEN, Selin et al. A Comparison of Physical Therapy Modalities Versus Acupuncture in the Treatment of Fibromyalgia Syndrome: a pilot study: A Pilot Study. The Journal Of Alternative And Complementary Medicine, [s.l.], v. 25, n. 3, p. 296-304, mar. 2019. Mary Ann Liebert Inc.

21 - ÇETIN, Buğra *et al*. Objective measures of sleep in fibromyalgia syndrome: relationship to clinical, psychiatric, and immunological variables. Psychiatry Research, [S.L.], v. 263, p. 125- 129, maio 2018. Elsevier BV.

22 - RUTHES, E. M. et al. Análise dos distúrbios do sono, da composição corporal e da qualidade de vida em mulheres com fibromialgia R. bras. Qual. Vida, Ponta Grossa, v. 9, n. 4, p. 298 310, out./dez. 2017.

23 - LAURETTI, Gabriela Rocha et al. Efficacy of the use of two simultaneously TENS devices for fibromyalgia pain. Rheumatology International, [S.L.], v. 33, n. 8, p. 2117-2122, 20 fev. 2013. Springer Science and Business Media LLC.

CAPÍTULO 17

EFEITO MODULADOR DA UVA RUBI (*VITIS VINÍFERA*) NA SUPRESSÃO DE TUMOR ESEPITELIAIS INDUZIDOS POR DOXORRUBICINA EM *DROSOPHILA MELANOGASTER*

Matheus Henrique Amaral de Deus
Acadêmico de Medicina
Instituição: Centro Universitário de Patos de Minas
Endereço: Rua Gabriel Resende Silva, número 1510 – Bairro Amazonas – Carmo do Paranaíba, MG – Brasil
Email: matheushadeus@unipam.edu.br

Janaína Mirela Martins
Acadêmica de Farmácia
Instituição: Centro Universitário de Patos de Minas
Endereço: R. Maj. Gote, 808 - Caiçaras, Patos de Minas - MG, 38700-207
Email: janainamirela@unipam.edu.br

Geovanne D'Alfonso Júnior
Mestre e Doutorando em Ciências da Saúde
Instituição: Centro Universitário de Patos de Minas
Endereço: R. Maj. Gote, 808 - Caiçaras, Patos de Minas - MG, 38700-207
Email: geovanne.gdaj@gmail.com

Priscila Capelari Orsolin
Instituição: Doutora em Genética e Bioquímica pela UFU
Endereço: R. Maj. Gote, 808 - Caiçaras, Patos de Minas - MG, 38700-207
Email: priscilaco@unipam.edu.br

RESUMO: Introdução: o câncer perdura como um dos principais problemas de saúde pública e, dentre assuas várias causas, merecem destaque as espécies reativas de oxigênio (ERO). Os chamados antioxidantes são compostos capazes de prevenir o dano causado pelas ERO no DNA, prevenindo, possivelmente, as neoplasias. A uva rubi (*Vitis vinífera*) desponta como uma fruta de grande potencial antioxidante e apoptótico, podendo apresentar, portanto, potencial modulador e/ou antineoplásico. **Objetivos:** O presente trabalho buscou avaliar o potencial modulador da uva rubi (*Vitis vinífera*) sobre o carcinógeno doxorrubicina (DXR), por meio do teste de tumores epiteliais (ETT) em *Drosophila melanogaster*. **Metodologia:** trata-se de um estudo experimental realizado no Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM). Foram preparadas três concentrações de uva rubi (25, 50 e 100 %), sendo estas testadas isoladamente e em associação com a DXR. **Resultados:** a uva rubi, isoladamente, mostrou ausência de carcinogenicidade e, quando associada à DXR, em diferentes concentrações, modulou a ação do quimioterápico, reduzindo as frequências tumorais. **Discussão:** a uva rubi é rica em compostos fenólicos antioxidantes, com destaque para o resveratrol, determinando grande potencial antioxidante e apoptótico à fruta. Tais propriedades provavelmente justificam a redução das frequências tumorais observadas em indivíduos tratados simultaneamente com uva rubi e DXR. **Conclusão:** nas presentes condições experimentais a uva rubi demonstrou efeito modulador sobre a ação carcinogênica da DXR. Mais estudos, principalmente ensaios

clínicos,são necessários para elucidar sua utilidade para prevenção e/ou tratamento de neoplasias, comofitofármaco, fármaco ou aditivo alimentar.

Palavras-chave: *Drosophila melanogaster*, efeito modulador, teste de tumores epiteliais, *Vitisvinífera*.

ABSTRACT: Introduction: cancer endures as one of the main public health problems, and among its variouscauses, reactive oxygen species (ROS) stand out. The so-called antioxidants are compounds capable of preventing the damage transmitted by ROS in the DNA, thus preventing neoplasms.The ruby grape (*Vitis vinífera*) emerges as a fruit with great antioxidant and apoptotic potential,and may therefore have a modulator and / or antineoplastic potential. **Objectives:** The present study sought to evaluate the modulating effect of the ruby grape (*Vitis vinífera)* on the carcinogen Doxorubicin (DXR) using the epithelial tumor test (ETT) in *Drosophila melanogaster*. **Methodology:** this is an experimental study carried out at the Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM). Three concentrations of ruby grape (25, 50 and 100 %) were prepared, which were tested separately and in association with DXR. **Results:** theruby grape, in isolation, showed no carcinogenicity and, when associated with DXR, in different concentrations, modulated the action of DXR, reducing tumor frequencies. **Discussion:** the ruby grape is rich in antioxidant phenolic compounds, with emphasis on resveratrol, determining great antioxidant and apoptotic potential to the fruit. Such properties probably justify the reduction in tumor frequencies observed in individuals treated simultaneously with ruby grapes and DXR. **Conclusion:** in the present experimental conditions the ruby grape showed a modulating effect on the carcinogenic action of DXR. Further studies, mainly clinical trials, are needed to elucidate its usefulness for the prevention and / or treatment of neoplasms,as phytopharmaceutical, drug or food additive.

KEYWORDS: *Drosophila melanogaster*, Epithelial Tumors Test (ETT), modulator effect, *Vitis vinífera*

1. INTRODUÇÃO

O câncer perdura como um dos mais preocupantes problemas de saúde pública, responsável por 9,5 milhões de mortes globalmente em 2018 segundo a WHO[11] (*World Health Organization*). No Brasil, a estimativa é que cerca de 625 mil novos casos sejam diagnosticados no período de 2020-2022 (INCA, 2019).

Em se tratando de uma doença de alta morbimortalidade, vários estudos têm sido conduzidos no intuito de identificar fatores envolvidos em sua gênese, progressão e prevenção. Hoje, vários agentes causadores são conhecidos, os carcinógenos (KUMAR *et al*., 2013), entreos quais figuram as espécies reativas de oxigênio (ERO), que são compostos formados pela redução incompleta desse elemento (PEREIRA; PEREIRA, 2012). Ao reagir com proteínas, lipídios e ácidos nucleicos, prejudicam o funcionamento celular e danificam as membranas e omaterial genético das células (GUIMARÃES; VIANNA, 2013). Os ERO são capazes de reagircom o DNA, gerando danos irreversíveis em genes importantes para o controle do ciclo celular, o que pode culminar, em última análise, na formação de uma célula neoplásica, que vai se dividir descontroladamente até formar massas líquidas ou sólidas (tumores), configurando o câncer (BRASILEIRO FILHO; PEREIRA; ANDRADE, 2019).

Os chamados antioxidantes são compostos químicos que podem prevenir ou diminuir osdanos oxidativos causados por espécies reativas e, dessa forma, prevenir as agressões ao DNA, que poderiam culminar em neoplasia (VIDAL; FREITAS, 2015). Diversas substâncias químicas encontradas na natureza possuem ação antioxidante documentada e, frente a isso, merece destaque a fruta *Vitis vinífera*, popularmente conhecida como uva rubi. Nessa fruta é possível encontrar diversos compostos fenólicos, flavonoides e estilbenos que têm sido apontados com possíveis efeitos antioxidantes, anticarcinogênicos, antibacterianos e antidiabéticos, bem como efeitos cardioprotetores, hepatoprotetores e neuroprotetores (NASSIRI-ASL; HOSSEINZADEH, 2016).

Como as EROs têm papel importante na gênese do câncer, convém testar o potencial anticarcinogênico e modulador de substâncias com potencial antioxidante reconhecido, como a uva rubi (NIRMALA *et al*., 2017), em diferentes modelos experimentais e empregando diferentes testes genéticos. Dentre os testes

---

[1] Disponível em: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf. Acesso em: 29ago. 2020.

desenvolvidos com a finalidade de identificar substâncias com potencial carcinogênico e/ou anticarcinogênico destaca-se o teste para detecção de tumores epiteliais (*Epithelial Tumors Test* - ETT), realizado em *Drosophila melanogaster* (NEPOMUCENO, 2015).

A *D. melanogaster*, popularmente conhecida como mosca-da-fruta ou mosca-da-banana, é amplamente utilizada em laboratórios para pesquisas em genética e fisiologia, devido à sua alta fecundidade, curto tempo de vida e facilidade de criação (GULLAN; CRANSTON, 2017).Essa mosca possui considerável homologia genética, em relação aos mamíferos, e adicionalmente, um número significante de genes desse inseto são homólogos de genes supressores de tumores em humanos (GRIFFITHS *et al*., 2016). Destaca-se o gene supressor de tumor *warts*, também homólogo ao gene humano LATS1 (NISHIYAMA, 1999). A mutação nesse gene está relacionada a sarcomas de tecidos moles e tumores ovarianos (ALVES; NEPOMUCENO, 2012).

A homozigose do gene *warts* é letal para o zigoto. Por isso, é mantido na linhagem com a presença de um balanceador cromossômico (TM3). O cruzamento que é feito no teste ETT emprega duas linhagens de *D. melanogaster*: *wts*/TM3 e *multiple wing hairs* (*mhw/mhw*) gerando larvas heterozigotas (*wts*/*mwh*+) (NEPOMUCENO, 2015). A perda da heterozigose nas células do disco imaginal ocasiona a formação de clones homozigotos na larva, que se manifestam como tumores na mosca adulta (ALVES; NEPOMUCENO, 2012).

O fundamento do ETT é a similaridade entre os genes de *Drosophila* e os humanos, permitindo a avaliação de compostos quanto ao seu potencial carcinogênico ou modulador, o que é feito avaliando a presença de tumores epiteliais nas moscas após os tratamentos (NEPOMUCENO, 2015). Diante do exposto, esse estudo objetivou analisar o efeito moduladordo extrato total da uva rubi na supressão de tumores induzidos por doxorrubicina em *D. melnogaster.*

2. MÉTODOS

Trata-se de um estudo experimental realizado no Laboratório de Citogenética e Mutagênese (LABCIM) do Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM), cuja finalidade foi analisar o potencial modulador da *Vitis vinífera* sobre a ação carcinogênica da doxorrubicina(DXR) em moscas da espécie *D. melanogaster*, por meio do teste de tumores epiteliais (ETT). O teste baseia-se na exposição das larvas aos compostos

testados e posterior análise das moscas à procura de tumores epiteliais.

2.1. PREPARAÇÃO DO EXTRATO DE UVA RUBI

A *Vítis vinífera* foi preparada na forma de extrato total aquoso, nas concentrações de 25 %,50 % e 100 %. A uva utilizada foi adquirida no comércio local da cidade de Carmo do Paranaíba

– Minas Gerais com recursos do pesquisador. O extrato total aquoso foi preparado com liquidificador, sem processo de filtração, e as concentrações foram obtidas por meio de diluições em água de osmose reversa. Neste estudo, a *Vitis vinífera* foi utilizada em sua totalidade e não foram analisados componentes isolados, com exceção da semente, que foi descartada.

2.2. TESTE DE TOXICIDADE (TX)

Previamente à realização do teste de detecção de tumores epiteliais foi conduzido um teste de toxicidade (TX), visando avaliar a viabilidade do composto testado. Para isso, larvas de *D. melanogaste*r de 3º estágio (72h), provenientes do cruzamento *wts+/+mwh,* foram contadas emgrupos de 100 e submetidas a diferentes tratamentos, sendo eles: três concentrações isoladas deuva rubi (25, 50 e 100 %), três concentrações de uva rubi associadas à DXR (nas mesmas concentrações), DXR (0,4 mM) e água osmose reversa.

As larvas inseridas em cada frasco foram contadas utilizando lupas estereoscópicas e, após a metamorfose das mesmas, as moscas que emergiram foram coletadas em frascos contendo etanol 70 %, e os indivíduos foram recontados em placa de petri, observando o seu percentual de eclosão. A partir disso foi calculada a taxa de sobrevivência dos indivíduos nos diferentes esquemas de exposição.

2.3. EPITHELIAL TUMOR TEST

Para realização do ETT foram utilizadas duas linhagens mutantes de *D. melanogaster* (*wts* e *mwh*) portadoras dos marcadores genéticos *warts* (*wts*, 3-100) e *multiple wing hairs*, (3-03). A linhagem *wts*, foi fornecida pelo *Bloomington Drosophila Stock Center*, da Universidadede Indiana nos Estados Unidos (EUA), registrado sob o número: Bloomington/7052. Já a linhagem *mwh/mwh,* foi cedida pelo Dr. Ulrich Graf (*Physiology and Animal Husbandry, Institute of Animal Science, ETH Zurich, Schwerzenbach, Switzerland*). Os estoques destas linhagens são cultivados no Laboratório de Citogenética e Mutagênese do Centro Universitáriode Patos de Minas – UNIPAM, mantidas em frascos de 250 mL contendo meio de cultura de *D. melanogaster*, conservados em uma incubadora com temperatura de 25°C e,

aproximadamente, 60 % de umidade.

Para o cruzamento, foram colocados os machos *mwh/mwh* e fêmeas virgens *wts/TM3*, *Sb1* em frascos contendo meio de cultura próprio para postura, onde as fêmeas depositaram seus ovos. Depois de 72 horas do cruzamento, foram obtidas larvas heterozigotas de *wts+/+ mwh,* que foram, posteriormente, submetidas a diferentes esquemas de tratamento.

Foram preparados frascos com meio de cultura para oito grupos de testes (Tabela 1), sendo dois controles, um negativo (água osmose reversa) e um positivo (doxorrubicina 0,4mM), além de seis tipos de tratamentos, sendo três com uva rubi isolada nas concentrações 25 %, 50 % e 100 %, e três com uva rubi associada à DXR (0,4mM) nas concentrações 25 %, 50 % e 100 %. Para cada grupo foram preparados quatro frascos.

Tabela 1 - Síntese dos grupos controle e tratamento.

GRUPO	SUBGRUPO	COMPOSIÇÃO
Controle*	Controle Positivo	DXR 0,4mM
	Controle Negativo	Água osmose reversa
Tratamento**	Uva 25 % isolada	Uva diluída em água osmose reversa sem DXR
	Uva 50 % isolada	
	Uva 100 % isolada	
	Uva 25 % + DXR	Uva diluída em água osmose reversa com adição de DXR 0,4mM
	Uva 50 % + DXR	
	Uva 100 % + DXR	

Fonte: Elaborado pelo autor, 2020.
*O controle positivo é um meio altamente carcinogênico, e o controle negativo, um meio neutro.
**A uva compôs o grupo tratamento, tendo sido testada isoladamente nas diluições 25 %, 50 % e 100 % e associada à DXR nessas mesmas concentrações, totalizando seis grupos tratamento e dois controles.

O quimioterápico cloridrato de doxorrubicina (DXR) é classicamente usado como controle positivo no ETT por ter efeito carcinogênico em tecidos normais, o que inclui células somáticas de *D. melanogaster* (VASCONCELOS, 2016). Esse composto é vendido comercialmente como Adriblastina® RD 50mg (CAS 23214-92-8), na forma de pó liofilizadopara uso injetável, sendo que a embalagem contém um frasco-ampola. Fabricado e embalado por Actavis Italy S.p.A. Nerviano, Milão – Itália e importado pelo laboratório Pfizer. O acondicionamento da substância é feito no LABCIM (Laboratório de Citogenética e Mutagênese do Centro Universitário de Patos de Minas), em

condições ideais de temperatura eausência de luz. Foi utilizado o medicamento de lote 7PL5091. A concentração de 0,4mM é obtida adicionando 25mL de água (osmose reversa) à 0,03538g do quimioterápico (BONTEMPO; ORSOLIN, 2017).

Em síntese, as larvas mutantes foram expostas aos compostos testados (controles e tratamento) até sofrerem a metamorfose e se tornarem moscas adultas, já com as consequênciasda exposição. Uma vez adultas, elas são coletadas do meio de cultura e colocadas em frascos contendo etanol 70 %, sendo estes devidamente identificados com os nomes e as concentraçõesdos compostos testados.

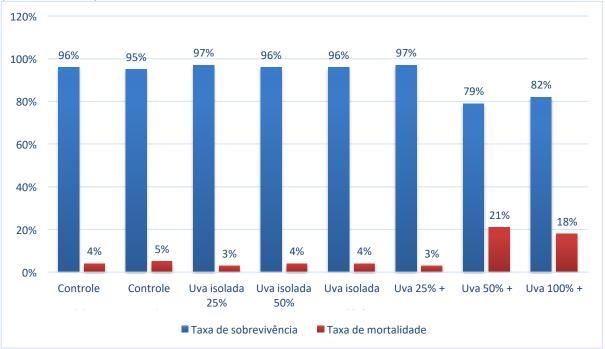
Para a análise, propriamente dita, as moscas foram separadas em espécimes de pelo curtoe espécimes de pelo longo. Somente as adultas de pelos longos e finos foram analisadas, ou seja, somente os exemplares que não são portadoras do balanceador cromossômico (*TM3, Sb1*). Já as moscas adultas que apresentavam pelos curtos e grossos foram descartadas, uma vez quenão possuem o gene em estudo.

As moscas de pelo longo foram colocadas individualmente em uma placa escavada Klinede seis poços contendo glicerina (Glicerol $C_3H_8O_3$), e analisadas em uma lupa estereoscópica para visualização e contagem da presença de tumores. Foi utilizada uma planilha simples do Microsoft Excel para registro do número de tumores, separando-os por: grupo de tratamento, número de identificação da mosca e parte do corpo apresentando os tumores (olho, cabeça, asa,corpo, perna e halter). Após esse registro, foi feita uma estatística com foco na frequência de tumores por mosca.

As diferentes estatísticas, entre as frequências de tumores dos grupos tratamento e controles (positivo e negativo), foram calculadas utilizando o teste U, não paramétrico, de Mann-Whitney, empregando o nível de significância $< 0,05$.

2. RESULTADOS

Quanto aos percentuais de sobrevivência, identificados por meio do teste de toxicidade eapresentados no gráfico 1, observa-se que nos descendentes tratados com uva rubi isolada e controles, as taxas de sobrevivência foram iguais ou superiores a 95 % em todas as concentrações testadas. Nas concentrações associadas, as taxas de sobrevivência foram superiores a 79 %, o que viabiliza a utilização das concentrações escolhidas.

Gráfico 1 - Taxa de mortalidade e sobrevivência de *Drosophila melanogaster* expostas ao controle negativo (águaultrapura), ao controle positivo (Doxorrubicina) e a três concentrações diferentes da uva (25, 50 e 100 %), isoladase associadas à DXR.

Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

Foram analisadas 200 moscas em cada concentração, com exceção do tratamento comuva rubi 25 % isolada, no qual o número de descentes de pelos finos e longos foi de 193 (número máximo de indivíduos nascidos). As concentrações isoladas resultaram em baixas frequênciasde tumores, sendo 0,13 tumores por mosca na concentração de uva 25 %; 0,08 na uva 50 % e 0,06 na concentração de uva rubi 100 %. Quanto aos controles, o controle negativo mostrouuma frequência de 0,12, e o positivo de 1,35 tumores por mosca (total de 270 tumores nocontrole positivo), como evidenciado na Tabela 2. Como não houve diferença estatisticamente significativa entre as concentrações isoladas de uva rubi e o controle negativo, evidencia-se a ausência de carcinogenicidade da uva rubi nas três concentrações testadas em *D. Melanogaster.* Nos grupos submetidos ao cotratamento (exposição simultânea de uva rubi e DXR) foram obtidos os seguintes resultados: frequência de 0,35 tumores por mosca na concentração uva 25 % com DXR; 0,15 na uva 50 % com DXR e 0,10 na concentração de uva 100 % com DXR. Os resultados mostraram diferenças estatisticamente significativas entre as frequênciastumorais obtidas nos indivíduos tratados com as três concentrações testadas de uva rubi comDXR e o controle positivo, o que revela o potencial modulador da uva rubi sobre a carcinogenicidade da DXR. Observa-se também que o efeito foi dose dependente

(de forma inversamente proporcional), ou seja, a medida em que houve aumento da concentração de uvarubi, houve redução na frequência tumoral observada.

Tabela 2. Frequência de clones de tumor observados em *Drosophila melanogaster*, heterozigota para o gene supressor de tumor *wts*, tratadas com diferentes concentrações de extrato aquoso de uva rubi em concentrações isoladas e associadas a DXR.

Tratamentos				**Número de tumores analisados**						
Ex. Uva Rubi (%)	**DXR (mM)**	**Nº de moscas**	**Olho**	**Cabeça**	**Asa**	**Corpo**	**Perna**	**Halter**	**Total**	**Frequência (nº de tumores/ mosca)**
0	0	200	2	1	4	11	4	3	25	0,12
25	0	193	1	7	6	10	1	1	26	0,13
50	0	200	1	2	0	10	2	1	16	0,08
100	0	200	1	0	1	9	0	1	13	0,06
0	0,4	200	3	18	113	81	47	8	270	1,35 *
25	0,4	200	0	6	30	19	12	3	70	0,35 **
50	0,4	200	0	1	17	9	3	1	31	0,15 **
100	0,4	200	0	1	5	9	5	1	21	0,10 **

Fonte: Diagnóstico estatístico de acordo com o Teste de Mann-Whitney Teste. Nível de significância $p \leq 0,05$.
* Valor considerado diferente do controle negativo ($p \leq 0,05$).
** Valor considerado diferente do controle positivo (DXR 0,4 mM) ($p \leq 0,05$). DXR, doxorrubicina.

3. DISCUSSÃO

O TX não demonstrou toxicidade das concentrações utilizadas de uva rubi, pois as taxas de sobrevivência foram iguais ou superiores a 95 % em todas as concentrações isoladas (25 %, 50 % e 100 %). A taxa mostrou-se menor nas associações da uva rubi com DXR, porém, aindaacima de 78 %. Portanto, de uma forma geral, as doses mais altas selecionadas para o estudo induziram taxas de mortalidade inferiores a 22 %. Segundo Demir *et al*. (2013) e Orsolin, Silva-Oliveira e Nepomuceno (2015), os critérios para escolher as concentrações finais são baseados em dois aspectos principais, sendo eles: a redução da porcentagem de sobrevivência das larvas, que é uma indicação clara de que os compostos as afetam, e o número de adultos emergentes, que deve ser suficientemente alto para permitir a implementação dos tratamentos subsequentes. O controle negativo (água osmose reversa), apresentou uma baixa frequência de tumores (0,12), e o controle positivo

uma maior frequência tumoral (1,3), resultados que já eramesperados. O controle negativo é um meio neutro, usado para comparar com os grupos docomposto isolado (uva rubi isolada). O controle positivo serve para avaliar o outro extremo, isto é, a frequência de tumores em um meio comprovadamente carcinogênico, que é a solução de doxorrubicina 0,4 mM.

O quimioterápico doxorrubicina tem efeito antiproliferativo por vários mecanismos, destacando-se a interação com o complexo DNA-topoisomerase II, impedindo a religação das fitas de DNA seccionadas anteriormente por esta mesma enzima e gerando uma lesão permanente no DNA (MINOTTI et al., 2004). Além deste efeito, que é terapêutico em células neoplásicas, a DXR exerce citotoxicidade em células somáticas normais, por mecanismos como danos ao DNA mitocondrial e desregulação de fatores transcricionais (LIM et al., 2004; WOUTERS *et al*., 2005). Dessa forma, embora realize uma função muito relevante no mecanismo de progressão de tumores, a DXR exerce uma citotoxicidade que pode estar relacionada ao aparecimento de novas lesões, neste caso, em tecidos saudáveis. (VASCONCELOS, 2016).

Os resultados no presente estudo evidenciaram um efeito modulador da uva rubi sobre a ação carcinogênica da DXR, bem como ausência de carcinogênese induzida pela própria *V. vinífera*. Estudos anteriores corroboram com os resultados apresentados nessa pesquisa. Cesar (2017), ao realizar um experimento com ratos Wistar, usando o resveratrol presente na *Vitis vinífera*, percebeu o seu papel inibitório na peroxidação lipídica, postulando que esse composto apresenta um efeito antineoplásico, quimiopreventivo e apoptótico. Nesse estudo foi feito um cotratamento com resveratrol e o carcinógeno N-metil-N-nitro-N-nitrosoguanidina (MNNG) e o resveratrol apresentou efeito modulador, concordando com a presente pesquisa, na qual a uvarubi, rica em resveratrol, também demostrou efeito modulador sobre a ação da DXR.

Rezende (2008) também testou a uva rubi, especificamente o efeito protetor da proantocianidina, contra os efeitos genotóxicos do cloridrato de doxorrubicina em células somáticas de *D. melanogaster*. Teve como resultado a inibição dos danos ao DNA induzido pela DXR, de forma dose dependente, assim como no estudo aqui retratado.

Nariman, Doaa e Rania (2019), ao pesquisarem sobre a semente e a casca da uva rubi em camundongos que foram inoculados com carcinoma de ascite de Ehrlich,

concluíram que a ingestão das duas partes da uva preveniu, em cerca de 47 %, o desenvolvimento de tumor no animal e induziu a apoptose através da via mitocondrial, sendo que verificaram um aumento marcante da porcentagem de células tumorais apoptóticas, avaliado por meio do teste de citometria de fluxo e confirmado por exames histopatológicos e microscopia eletrônica. Ainda afirmam que a uva representa um potente agente quimiopreventivo e anticâncer, sendo os mecanismos responsáveis por essa ação a parada do ciclo celular, inibição da proliferação celular e indução de apoptose.

Os autores Nirmala e Narendhirakannan (2017) realizaram uma pesquisa para avaliar as atividades antioxidantes e apoptóticas de nanopartículas de ouro, produzidas usando extrato aquoso da casca e semente da uva *Vitis vinífera*, na modulação do câncer induzido experimentalmente em suínos e camundongos albinos pelo 12-dimetilbenz α antraceno (DMBA) e 12-O-etradecanoilfobol 13-acetato (TPA). Obtiveram como resultado efeito quimiopreventivo que reduziu significativamente o número cumulativo de tumores e promoveu aumento nas atividades de enzimas antioxidantes nos camundongos.

Nirmala *et al*., (2017) fizeram um estudo *in vitro* usando linhagens de células A431 com extratos da casca e semente de *Vitis vinífera*, verificaram que esses extratos apresentam a capacidade de induzir apoptose e sugeriram que a uva poderia ser utilizada para o desenvolvimento de novos agentes anticâncer.

A *Vitis vinífera* é uma fruta rica em fitoquímicos, como os flavonoides (catequina, epicatequina, procianidinas e antocianinas), ácidos fenólicos e resveratrol, os quais são pigmentos antioxidantes que são capazes de proteger as células (CARVALHO *et al*., 2012). Oscompostos fenólicos, em especial, apresentam em sua estrutura um anel aromático com algunshidrogênios substituídos por hidroxilas, as quais são responsáveis por doar hidrogênio e elétronspara o radical livre. Após a doação do hidrogênio e elétrons, os compostos fenólicos tornam-seum novo radical, porém, o anel aromático é capaz de estabilizar o elétron desemparelhado (FREIRE *et al*., 2013).

Reis *et al*. (2016) identificaram os seguintes compostos fenólicos na *Vitis vinífera*: catequina (flavanol), kaempferol, miricetina, quercetina, quercitrina e rutina (flavonóis); ácidocafeico, ácido ferúlico, ácido gálico, ácido vanílico (ácidos fenólicos) e trans-resveratrol (estilbeno). Esse mesmo estudo buscou quantificar os compostos fenólicos presentes na uva rubi, mostrando quantidade relevante, abrindo potencial

para ser utilizada como produto fitoterápico, dietético ou aditivo. Por fim, também identificaram que a maior parte desses compostos fenólicos estava concentrada no bagaço, e que o composto presente em maior quantidade na fruta era a catequina.

O resveratrol (3,5,4'-trihidróxiestilbeno) se destaca entre os demais compostos fenólicos presentes na uva. Trata-se de um composto com propriedades antimicrobianas, antioxidantes e anti-inflamatórias. (BERRETTA *et al.*, 2020), conferindo potencial antitumoral, antiaterosclerótico, antiplaquetário e de proteção endotelial (CASTRO, 2012). A forma *trans* é mais estável e é a responsável pelos efeitos biológicos (HORN; ZAMIN, 2017). Segundo Shukla e Singh (2011), o resveratrol induz a morte de células tumorais por exercer efeito antiproliferativo, ativando membros da família apoptótica em células tumorais de vários tecidos.

Vários trabalhos demonstraram o efeito anticarcinogênico do resveratrol. Levi *et al.*, (2005) conduziu um estudo prospectivo de dez anos em mulheres suíças para avaliar a incidência de câncer de mama, dividindo-as em dois grupos: um que consumia regularmente auva e um grupo com baixo consumo. Ocorreram 369 casos de câncer no grupo que consumia auva *versus* 609 no grupo controle, resultado atribuído ao consumo regular da uva, e por conseguinte, de resveratrol.

Em concordância com os resultados do estudo anterior, Renaud et al. (1998) acompanhou 34.014 homens de meia-idade no leste da França de 1978 a 1983. Eles concluíram que o consumo moderado de vinho reduziu a mortalidade geral por câncer em 20 %, fato este também atribuído ao resveratrol.

Segundo Vervandier-Fasseur e Latrufee (2019) e Pezzuto (2008) estudos *in vitro* com resveratrol têm mostrado resultados muito superiores aos estudos *in vivo*. Isso é atribuído à metabolização hepática do composto. Os estudos não têm demonstrado efeitos tóxicos, mas algumas hipóteses nesse quesito foram levantadas, sendo necessário realizar ensaios clínicos para acompanhamento a longo prazo.

Pezzuto (2008) destaca que, apesar de o resveratrol ter demonstrado capacidade de prevenir câncer em vários modelos animais, a atividade em humanos ainda é em parte desconhecida. Também relata que o maior efeito foi observado na prevenção de neoplasias de mama, cólon, pele e esôfago em ratos, não apresentando efeito na neoplasia de pulmão nesses mesmos espécimes.

Apesar de tantos efeitos benéficos já documentados, o resveratrol precisa ser submetido à ensaios clínicos randomizados para melhor compreensão da sua utilidade prática. Sua utilização na alimentação, no entanto, não é tóxica e pode ser

benéfica (PEZZUTO, 2008). Estima-se que a produção mundial de *Vitis vinífera* chegue a 69.9 milhões de toneladas ao ano, a maior parte destinada à produção de vinho, uma bebida extremamente popular. Portanto, o consumo da fruta, assim como do suco e do vinho, poderia ser estimulado (REIS *et al*., 2016).

Em síntese, embora os mecanismos pelos quais a uva rubi exerceu ação moduladora sobre a DXR não tenham sido diretamente avaliados no presente estudo, sugere-se que estejam associados aos efeitos antioxidantes e apoptóticos da *V. vinífera* e seus componentes, amplamente descritos na literatura.

5. CONCLUSÃO

A uva rubi (*Vítis vinífera*) é uma fruta com potencial antioxidante e apoptótico, já documentados na literatura. Esse estudo visou analisar esses potenciais por meio do teste de tumores epiteliais (ETT) em *D. melanogaster*, sendo que a uva apresentou efeito modulador ao ser associada com doxorrubicina. Os resultados concordam com outros trabalhos semelhantes, que também testaram o efeito antitumoral da uva. É importante destacar que esse efeito foi dose dependente. Os resultados são animadores e abrem espaço para que mais testes na área de oncogênese sejam feitos com a fruta, de forma a encontrar utilidade prática para a uva rubi como agente antineoplásico, seja na forma de fitofármaco, seja como fármaco ou aditivo alimentar.

REFERÊNCIAS

ALVES, E. M.; NEPOMUCENO, J. C. Avaliação do efeito anticarcinogênico do látex do avelós (*Euphorbia tirucalli*), por meio do teste para detecção de clones de tumor (*warts*) em *Drosophila melanogaster*. Perquirere. Patos de Minas, v. 9, n. 2, p. 125-140, dez. 2012.

BERRETTA, M. et al. Resveratrol in Cancer Patients: From Bench to Bedside. International Journal Of Molecular Sciences. Basileia, v. 21, n. 2945, p. 1-22. abr. 2020. Disponível em: https://www.mdpi.com/1422-0067/21/8/2945/htm. Acesso em: 29 ago. 2020.

BONTEMPO, N. J. C.; ORSOLIN, P. C. Efeito anticarcinogênico do Gerioox em *Drosophila melanogaster*. Enciclopédia Biosfera. Goiânia, v. 14, n. 26, p. 317- 327, dez. 2017.

BRASILEIRO FILHO, G.; PEREIRA, F. E. S.; ANDRADE, V. P. Distúrbios da Proliferaçãoe da Diferenciação Celulares. In: BRASILEIRO FILHO, G. (Ed.). Bogliolo: Patologia Geral. 6ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019. cap. 10, p. 175-213.

CARVALHO, A. C. B. et al. Regulação brasileira em plantas medicinais e fitoterápicos. Revista Fitos. Rio de Janeiro, v. 7, n. 1, p.5-16, jan. 2012.

CASTRO, M. Resveratrol na apoptose e produção de superóxido em neutrófilos de cães. 2012. 57 f. Tese (Doutorado) – Curso de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2012.

CESAR, E. F. Avaliação do potencial ação antineoplásico de resveratrol isolado e associado a etanol na carcinogênese induzida por N-metil- N´-nitro-N-nitrosoguanidina (MNNG) no cólonde ratos. 2017. 79 f. Dissertação (Mestrado)- Departamento de Patologia e Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

DEMIR, E. *et al*. Mutagenic/recombinogenic effects of four lipid peroxidation products in *Drosophila*. Food and Chemical Toxicology, v.53, p.221–227, 2013.

FREIRE, J. M. *et al*. Quantificação de compostos fenólicos e ácido ascórbico em frutos e polpascongeladas de acerola, caju, goiaba e morango. Ciência Rural. Santa Maria, v. 43, n. 12, p. 2291–2296, dez. 2013.

GRIFFITHS, A. J. F. *et al*. Introdução à genética. 11 ed. Rio: Guanabara Koogan, 2016. p. 760.

GUIMARÃES, M. R. M.; VIANNA, L. M. A. Estresse oxidativo e suplementação de antioxidantes na atividade física: uma revisão sistemática. Revista Mackenzie de Educação Física e Esporte. São Paulo, v. 12, n. 2, p. 155-171, 2013.

GULLAN P. J.; CRANSTON P. S. Importância, diversidade e conservação de insetos. In: Insetos: fundamentos da entomologia. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. cap. 1, p. 1-18.

HORN, F. M.; ZAMIN, L. L. O potencial do resveratrol como quimioterápico para o câncer de pele: uma revisão. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**. Salvador, v. 12, n. 2, p. 210- 216, ago. 2017. Anual. Disponível em: https://portalseer.ufba. br/index.php/cmbio/article/view/15385/15166. Acesso em: 29 ago. 2020.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. INCA. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. INCA, 2019. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-

incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf. Acesso em: 20 ago. 2020.

KUMAR, V. *et al*. Neoplasia. In: Patologia Básica. 9 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. cap. 5,p. 178-231.

LEVI, F. *et al*. Resveratrol and breast cancer risk. European Journal of Cancer Prevention, v. 14, n. 2, p. 139–142, 2005.

LIM, C. C. *et al*. Anthracyclines induce calpain-dependent titin proteolysis and necrosis in cardiomyocytes. The Journal of Biological Chemistry, v. 279, p. 8290–8299, 2004.
MINOTTI, G. et al. Anthracyclines: Molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. Pharmacological Reviews. EUA, v. 56, n. 2, p.185-229, 2004.

NARIMAN, K. B. E. D.; DOAA, A. A.; RANIA, F. A. E. M. Grape seeds and skin induce tumor growth inhibition throught G1-phase arrest and apoptosis in mice inoculated with Ehrlich ascites carcinoma. Nutrition, v. 58, p. 100- 109, fev. 2019.

NASSIRI-ASL, M.; HOSSEINZADEH, H. Review of the pharmacological effects of *Vitis vinifera* (grape) and its bioactive constituents: an update. Phytotherapy Research. New York, v.30, n. 9, p. 1392-1403, 2016. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27196869. Acesso em: 07 mar. 2018.

NEPOMUCENO, J. C. Using the *Drosophila melanogaster* to Assessment Carcinogenic Agents through the Test for Detection of Epithelial Tumor Clones (*Warts*). Advanced Techniques in Biology & Medicine. EUA, v. 3, n. 149, 2015.

NIRMALA, G. J. A.; NARENDHIRAKANNAN, R. T. *Vitis vinifera* peel and seed gold nanoparticles exhibit chemopreventive potential, antioxidante activity and induce apoptosis through mutant p53, Bcl-2 and pan cytokeratin down-regulation in experimental animals. **Biomedicine e Pharmacotherapy**, [S. l.]. v. 89, p. 902-917, maio 2017.

NIRMALA, J. G. *et al*. Cytotoxicity and apoptotic cell death induced by *Vitis vinífera* peel and seed extracts in A431 skin câncer cells. Cytotechnology. India, v. 70, p. 537-554, 2017.

NISHIYAMA, Y. *et al*. A human homolog of *Drosophila warts* suppressor, *h-warts*, localizedto mitotic apparatus and specifically phosphorylated during mitosis. FEBS Letters. Heidelberg,v. 459, n. 2, p.159-165, 1999.

ORSOLIN, P.C.; SILVA-OLIVEIRA, R. G.; NEPOMUCENO, J. C. Modulating effect of synthetic statins against damage induced by doxorubicin in somatic cells of *Drosophila melanogaster*. Food and Chemical Toxicology, v. 81, p.111–119, 2015.

PEREIRA, B. C.; PEREIRA, A. K. F. T. C. Radicais livres: uma nova abordagem. Revista Saúde Quântica. v. 1, n. 1, p. 35-42. jan./dez. 2012.

PEZZUTO, J. M. Resveratrol as an Inhibitor of Carcinogenesis. **Pharmaceutical Biology.** Abingdon – Oxford, Inglaterra, v. 46, p. 443-573. out. 2008. Disponível em: https://www.tandfonline.com/ doi/full/10.1080/13880200802116610. Acesso em: 29 ago. 2020.

REIS, G. M. et al. *Vitis vinífera L*. cv Pinot noir pomace and lees as potential sources of bioactive compounds. International Journal of Food Sciences and Nutrition. London, v. 67, n. 7, p. 789-796, 2016.

RENAUD, S. C. *et al.* Alcohol and mortality in middle-aged men from eastern France. Epidemiology. Alphen aan den Rijn, v. 9, n.2, p. 184–188, 1998.

REZENDE, A. A. A. Efeito protetor de proantocianidinas de sementes de *Vitis vinífera L.* (*Vitaceae*) contra efeitos genotóxicos do cloridrato de doxorrubicina, em células somáticas de *Drosophila melanogaster*. 2008. 68 f. Dissertação (Mestrado)- Genética e Bioquímica, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2008.

SHUKLA, Y.; SINGH, R. Resveratrol e mecanismos celulares de prevenção do câncer. Resveratrol and Health. In: The New York Academy of Sciences. Nova Iorque, v. 1215, jan. 2011.

VASCONCELOS, M. A. **Avaliação do efeito carcinogênico de edulcorantes por meio do teste para detecção de clones de tumores epiteliais (*warts*) em *Drosophila melanogaster***. 2016. 86 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Genética e Bioquímica, Instituto de Genética e Bioquímica, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2016. Disponível em: https://repositorio.ufu.br/handle/123456789/17979. Acesso em: 29 ago. 2020.

VERVANDIER-FASSEUR, D.; LATRUFFE, N. The Potential Use of Resveratrol for Cancer Prevention. **Molecules.** França, v. 24, n. 4506, p. 1-12. dez. 2019. Disponível em: https://www.mdpi.com/1420-3049/24/24/4506. Acesso em: 29 ago. 2020.

VIDAL, P. C. L.; FREITAS, G. Estudo da antioxidação celular através do uso de vitamina C. Revista Uningá Review. Maringá, v. 21, n. 1, p. 60-64, mar. 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **All cancers**: source: globocan 2018. Source: Global Cancer Observatory (Globocan) 2018. International agency for research on cancer. Disponível em: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf. Acesso em:29 ago. 2020.

WOUTERS, K. A. *et al*. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. British Journal of Haematology, v.131, n. 5, p. 561–578, 2005.

CAPÍTULO 18

HIPOGLICEMIA NEONATAL: REVISÃO DE LITERATURA NEONATAL

Pedro Carneiro Marinho
Acadêmico de Medicina da UFPA (Universidade Federal do Pará)
Endereço: R. Augusto Corrêa, 01 - Guamá, Belém - PA, 66075-110
E-mail: pedromarin28@gmail.com

Angela Beatriz de Sá
Acadêmica de Medicina da UFPA (Universidade Federal do Pará)
Endereço: R. Augusto Corrêa, 01 - Guamá, Belém - PA, 66075-110
E-mail: beatrizsacontato@gmail.com

Bianca Miranda Gouveia
Acadêmica de Medicina da UFPA (Universidade Federal do Pará)
Endereço: R. Augusto Corrêa, 01 - Guamá, Belém - PA, 66075-110
E-mail: bibigouveia97@gmail.com

Juliana Barroncas Serpa
Acadêmica de Medicina da UFPA (Universidade Federal do Pará)
Endereço: R. Augusto Corrêa, 01 - Guamá, Belém - PA, 66075-110
E-mail: julianabserpa@gmail.com

Juliana Risuenho Sampaio Moraes
Acadêmica de Medicina da UFPA (Universidade Federal do Pará)
Endereço:R. Augusto Corrêa, 01 - Guamá, Belém - PA, 66075-110
E-mail:julianarisuenho@yahoo.com.br

Renan Santana Sodré
Acadêmico de Medicina da UFPA (Universidade Federal do Pará)
Endereço: R. Augusto Corrêa, 01 - Guamá, Belém - PA, 66075-110
E-mail: renan.s.sodre@gmail.com

Ruan Seguin Azevedo Quaresma
Médico formado pela UNIFAMAZ (Centro Universitário Metropolitano da Amazônia)
Endereço: Av. Visc. de Souza Franco, 72 - Reduto, Belém - PA, 66053-000
E-mail: ruanquaresma96@gmail.com

Sarah Pontes Soares
Acadêmica de Medicina da UFPA (Universidade Federal do Pará)
Endereço: R. Augusto Corrêa, 01 - Guamá, Belém - PA, 66075-110
E-mail: sarahps.sp@gmail.com

Ana Carolina Contente Braga de Souza
Médica, mestre e docente da UFPA (Universidade Federal do Pará)
Endereço: R. Augusto Corrêa, 01 - Guamá, Belém - PA, 66075-110
E-mail: carol.souza25@hotmail.com

RESUMO: A hipoglicemia neonatal é um quadro que o recém-nascido (RN) pode passar no qual sua glicemiase encontra abaixo de 50 mg/dL por inúmeras razões. O objetivo do presente artigo foi discutir pontos importantes que tangem o reconhecimento da fisiopatologia, das causas, dos sinais e sintomas, dos métodos diagnósticos, do rastreamento e do tratamento adequado para a hipoglicemia neonatal. Foram pesquisados artigos nas bases de dados SciElo (Scientific Eletronic Libraby Online) e Google Acadêmico com termos "Hipoglicemia Neonatal" e "Hipoglicemia", sendo analisados artigos que focassem seus estudos nos aspectos de fisiopatologia, clínica, diagnóstico e tratamento dessa patologia. A hipoglicemia neonatal é uma condição que pode gerardúvida diagnóstica para o profissional médico pela sua clínica geralmente inespecífica, apesar disso, com as informações necessárias para o diagnóstico, correlacionando a clínica com a fisiopatologia, é possível realizar o manejo, tratamento e prevenção desta condição com as informações no presente artigo.

PALAVRAS-CHAVE: Hipoglicemia, Recém-Nascido, Insulina.

ABSTRACT: Neonatal hypoglycemia is a condition that the newborn (NB) may experience in which its blood glucose is below 50 mg / dL for several reasons. The aim of this article was to discuss important points that relate to the recognition of pathophysiology, causes, signs and symptoms, diagnostic methods, screening and appropriate treatment for neonatal hypoglycemia. Articles were searchedin the SciElo (Scientific Electronic Libraby Online) and Google Scholar databases with terms "Neonatal Hypoglycemia" and "Hypoglycemia", and articles that focused their studies on the aspects of pathophysiology, clinic, diagnosis and treatment of this pathology were analyzed. Neonatal hypoglycemia is a condition that can generate diagnostic doubt for the medical professional due to its generally nonspecific clinic, despite this, with the necessary information for the diagnosis, correlating the clinic with the pathophysiology, it is possible to carry out the management, treatment and prevention of this condition. with the information in this article.

KEYWORDS: Hypoglycemia, Infant Newborn, Insulin.

1. DEFINIÇÃO

A hipoglicemia neonatal é um quadro que o recém-nascido (RN) pode passar no qual sua glicemia se encontra abaixo de 50 mg/dL por inúmeras razões (SBP, 2014). Nesse artigo, serão discutidos pontos importantes que tangem o reconhecimento da fisiopatologia, das causas, dos sinais e sintomas, dos métodos diagnósticos, do rastreamento e do tratamento adequado para a hipoglicemia neonatal. Foram pesquisados artigos nas bases de dados SciElo (Scientific Eletronic Libraby Online) e Google Acadêmico com termos “Hipoglicemia Neonatal” e “Hipoglicemia”, sendo analisados artigos que focassem seus estudos nos aspectos de fisiopatologia, clínica,diagnóstico e tratamento dessa patologia.

2. FISIOPATOLOGIA

A glicose é uma indispensável matéria-prima para o desenvolvimento fetal intrauterino, ela é mediada ao feto através da placenta e controlada pela insulina fetal. No entanto, ao nascimento, essa fonte de glicose é cortada e os níveis de insulina fetal devem se reajustar, dessa forma, cerca de 10 % dos RNs podem apresentar o que se chama de “hipoglicemia neonatal fisiológica”, que consiste numa queda esperada de glicemia para cerca de 30 mg/dL nas primeiras1-2 horas de vida e cerca de 45 mg/dL nas primeiras 4-6 horas de vida, sendo este valor estendido até aproximadamente 12 horas de vida (KALLEM *et al.*, 2017; SHARMA *et al.*, 2017; THOMPSON-BRANCH & HAVRANEK, 2017).

Muito embora pode se esperar uma queda de glicose diante desse desbalanço da homeostase do RN, muitos tecidos precisam de energia para continuarem se desenvolvendo e amadurecendo, com destaque ao sistema nervoso central. O cérebro do RN precisa em torno de 2a 3 vezes mais glicose por quilograma do que o cérebro de um adulto, assim o RN precisa se alimentar mais frequentemente e mais regularmente nos primeiros dias pra compensar os níveis de glicemia que podem estar baixos. Dessa forma, se o bebê apresentar qualquer dificuldade em procurar, receber ou metabolizar o aporte energético e, assim, não conseguir se adequar à sua própria demanda corporal de glicose, pode evoluir para uma hipoglicemia neonatal, que, ao contrário da fisiológica, é persistente e severa no RN (THOMPSON-BRANCH & HAVRANEK, 2017).

Para um melhor entendimento, vamos observar o esquema a seguir, que representa como o cérebro consegue o aporte energético das mais diversas fontes de

energia, de maneira fisiológica, depois do nascimento (Figura 1). A gênese da hipoglicemia neonatal é bem perceptível quando se observa que uma redução na entrada de glicose enteral no sistema mais uma baixa de produção, ou produção ineficiente de glicose por uma dessas três vias, reduzem a energia disponibilizada para o sistema nervoso central, o que pode gerar importantes repercussões neurológicas , tais como convulsões e sequelas (SHARMA *et al.*, 2017). Vale ressaltar que uma produção reduzida ou ineficiente de glicose está muito presente nos RNs, principalmente naqueles com erros inatos de metabolismos e outras causas congênitas (THOMPSON-BRANCH & HAVRANEK, 2017).

Vale lembrar que na fisiopatologia da hipoglicemia neonatal existe um desequilíbrio dinâmico entre hormônios pancreáticos que tentam se regularizar para trazer homeostase glicêmica. Fazem parte dessa questão a insulina e o glucagon. A insulina, cujo papel é reduzir a glicemia, age no fígado estimulando a formação de glicogênio; em situações onde há saturação de reserva hepática e muscular de muito glicogênio, o excesso é convertido e estocado nesses locais na forma de gordura (Figura 2). Na hipoglicemia neonatal, a insulina pode estar em excesso, estimulando o sequestro da glicose do sangue e diminuindo a oferta sistêmica para órgãos nobres como o cérebro (THOMPSON-BRANCH & HAVRANEK, 2017).

Já o glucagon, tem papel antagônico e age no fígado a fim de aumentar a glicemia, por meio da quebra do glicogênio (gliconeogênese). Em situações de fome prolongada, uma via de gliconeogênese é ativada quando não há reservas de glicogênio, visto que este é muito efêmero no RN; glicose é então produzida a partir de proteínas e glicogênio musculares (Figura 3). Essa mesma situação de fome prolongada estimula hipotálamo a ativar sistema nervoso autônomo simpático, liberando epinefrina das adrenais para o organismo. O efeito disto é liberar glicose adicional do fígado. Contudo, uma cronicidade desse estímulo hipotalâmico promove uma maior liberação de hormônio de crescimento (GH) e cortisol, cujas funções servem nessa situação para diminuir o consumo de glicose pelo corpo (SHARMA *et al.*, 2017; THOMPSON-BRANCH & HAVRANEK, 2017).

Figura 1 – Esquema de consumo de energia pelo cérebro a partir de diferentes fontes.

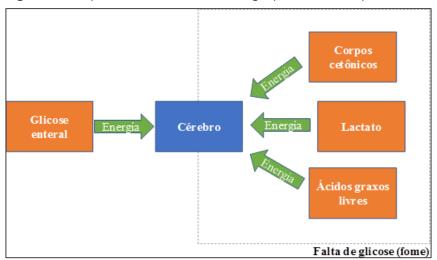
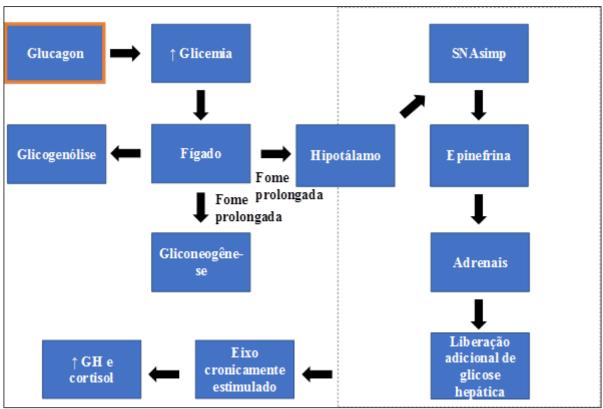



Figura 2 – Esquema da fisiologia do eixo da insulina.

Figura 3 – Esquema da fisiologia do eixo do glucagon.

Fonte: Os Autores.

3. CAUSAS

Na investigação da etiologia, deve-se pesquisar a história pessoal e familiar do RN, realizar exame físico buscando possíveis alterações que justifiquem a hipoglicemia e coletar exames laboratoriais. No exame físico, é de suma importância a avaliação completa de peso, comprimento, fácies típica, abdome e genitálias para considerar e/ou descartar alguns diagnósticos (FELÍCIO, 2018).

Diversas causas podem estar relacionadas com o desenvolvimento de hipoglicemia neonatal. Reservas de glicogênio podem estar comprometidas por conta de prematuridade do RN; pelo mesmo ter tido crescimento intrauterino restrito (CIUR); pelo RN ser pequeno para idade gestacional (PIG), ou ter passado por eventos de hipóxia ou sepse durante parto (KALLEM *et al.*, 2017; SHARMA *et al.*, 2017; THOMPSON-BRANCH & HAVRANEK, 2017). Nesse cenário, outros fatores de acometimento do sistema nervoso central também podem estar relacionados na gênese da hipoglicemia neonatal, como hemorragia intracraniana, infecções perinatais, desordens metabólicas, malformações do sistema nervoso central e trauma periparto (STOMNAROSKA *et al.*, 2017).

A hipoglicemia neonatal também pode ser desenvolvida de uma hiperinsulinemia, presente devido a uma mãe diabética (o grande aporte de glicose materna estimulou muita produção de insulina fetal que não conseguiu logo se regularizar com o fim do fornecimento de glicose pela placenta), ou a síndromes mais raras como a síndrome de Soto e a síndrome de Beckwith-Wiedemann (KALLEM *et al.*, 2017; SHARMA *et al.*, 2017; THOMPSON-BRANCH & HAVRANEK, 2017).

Deficiências de hormônios são causas importantes. A deficiência de GH não vai estimulara uma maior liberação de glicose hepática e pode estar presente em RNs com mosaicismo de Turner, hipopituitarismo (produção inadequada de GH) e síndromes raras como a síndrome de Costello. A deficiência de cortisol também tem o mesmo efeito que a carência de GH tem, como observado por meio da fisiopatologia descrita acima, e pode estar presente também em RNs com hipopituitarismo e síndrome de Costello, mas também em crianças com hiperplasia adrenal congênita (SHARMA *et al.*, 2017; THOMPSON-BRANCH & HAVRANEK, 2017).

Outras causas de hipoglicemia neonatal são por meio de erros inatos do metabolismo. Existem diversas anomalias que podem comprometer o processamento de aminoácidos, glicogênio, glicose e ácidos graxos, sendo necessário pesquisar por possíveis erros de metabolismo quando ainda não se achou causa estabelecida (KALLEM *et al.*, 2017; SHARMA *et al.*, 2017; THOMPSON-BRANCH & HAVRANEK, 2017).

4. SINAIS E SINTOMAS

O quadro gira em torno daqueles de origem neurogênica (adrenérgicos) e daqueles de origem neuroglicopênica. Os sinais e sintomas neurogênicos costumam aparecer por primeiro e são oriundos da ativação simpática em resposta à hipoglicemia, portanto, são tremores, irritabilidade, sudorese, taquicardia, vômitos, fome e instabilidade térmica. Já os sinais e sintomasneuroglicopênicos são bem mais graves, pois são derivados de deprivação de glicose a nível de sistema nervoso central: estão presentes apneia, convulsão, hipotermia, coma e até morte se nenhum tratamento for logo conduzido. São os sintomas neuroglicopêncios a grande preocupaçãoem se tratar e não deixar evoluir a hipoglicemia neonatal (KALLEM *et al.*, 2017; SHARMA *et al.*, 2017; THOMPSON-BRANCH & HAVRANEK, 2017).

A hipoglicemia neonatal aparece em cerca de 25 % a 50 % dos recém-nascidos de mães diabéticas e em 15 % a 25 % dos recém-nascidos de mães com DMG,

entretanto, uma pequena parcela apresenta sintomas. A concentração mais baixa de glicose acontece entre 1 e 3 horas após o nascimento, e começam a se recuperar espontaneamente dentro de 4 a 6 horas. Os recém- nascidos com hipoglicemia tendem a ser mais agitados e a apresentar tremores e hiperexcitabilidade nos três primeiros dias. Podem ocorrer também hipotonia, letargia e sucção deficiente (KLIEGMAN *et al*, 2017)

Fazem parte outros sinais e sintomas tais como reflexo de moro exagerado, cianose, taquipneia, instabilidade vasomotora, sucção débil e recusa alimentar. Todos estes também são resultados ou da ativação do simpático ou da carência de glicose no sistema nervoso central (SBP,2014).

Algumas áreas do sistema nervoso central, como tálamo, mesencéfalo, tronco cerebral e córtex occipital, são mais sensíveis a baixa quantidade de glicose, podendo gerar danos neurológicos de acordo com a gravidade e duração da hipoglicemia neonatal, além de retardar a proliferação de astrócitos em recém-nascidos prematuros. A clínica varia desde inquietação, até convulsão e coma (MANZANARES, 2019).

É válido frisar que, especialmente nos neonatos, as sequelas a longo prazo de dano neurológico podem ocorrer mesmo em hipoglicemias transitórias moderadas. Entretanto, a taxa de mortalidade está melhor relacionada com a presença de comorbidades, principalmente de causas infecciosas ou hipóxicas (STOMNAROSKA *et al.*, 2017). Uma vez que a infância, em especial os dois primeiros anos de vida, é o período de maior desenvolvimento cerebral, lesões decorridas de hipoglicemia sintomática podem estar relacionadas com surgimento de deficiência intelectual, paralisia cerebral, cegueira e epilepsia (PUCHALSKI *et al.*, 2018).

5. TESTES E DIAGNÓSTICO

Por meio do exame de glicemia plasmática se pode acessar muito bem o critério diagnóstico para hipoglicemia neonatal, que são valores menores que 50 mg/Dl (SBP, 2014). Aparelhos de teste rápido como glicosímetros podem ser utilizados devido a uma maior facilidadequanto a execução e a obtenção de resultados mais rápidos, porém como analisam amostra de sangue e não amostra de plasma (que tem uma concentração de glicose maior), podem não ter resultados precisos (KALLEM *et al.*, 2017; THOMPSON-BRANCH & HAVRANEK, 2017); para isso as diretrizes brasileiras de hipoglicemia neonatal recomendam que valores de glicemia capilar

menores que 60 mg/dL devem ser confirmados com exame de glicemia plasmática (SBP,2014).

Para bons resultados dos exames, não se deve demorar para analisar as amostras, pois glicose é utilizada no metabolismo das hemácias e assim valores encontrados serão menos fidedignos aos valores reais, pois estarão menores. Pode ser interessante avaliar as dosagens de insulina, cortisol e GH do paciente, visto que estão presentes na fisiopatologia por trás da homeostase de glicose no RN. Também, deve se verificar condições peri e pós natais em busca doque pode ter comprometido reservas de glicogênio num RN suspeito de hipoglicemia neonatal, como eventos estressantes ao feto durante parto (KALLEM *et al.*, 2017; THOMPSON-BRANCH& HAVRANEK, 2017).

A hipoglicemia por hiperinsulinismo pode ser diagnosticada por teste de estímulo do glucagon, que é feito administrando 0,03 mg de glucagon/kg de peso por via endovenosa (EV) ouintramuscular (IM) em pacientes com glicemia inferior a 40 mg/dL. Deve-se monitorar a glicemiade 10 em 10 minutos num período de 40 minutos. Se houver um aumento maior do que 30 mg/dLem relação ao nível basal, é provável que a causa da hipoglicemia neonatal seja por um hiperinsulinismo. Caso não haja aumento de glicemia nos valores do teste durante 20 minutos, é provável que não seja hiperinsulinismo e o teste deve logo ser encerrado, sendo infundido logo em seguida na criança soro glicosado a 10 % (SBP, 2014).

6. RASTREAMENTO

Sabe-se da existência de um reajuste natural do metabolismo de glicose assim que o bebê nasce, a glicose conforme já discutido está naturalmente baixa nas primeiras horas de vida. Em RNs assintomáticos, não há indicação para o rastreio da hipoglicemia neonatal, no entanto cautelas existem quando se trata de bebês assintomáticos que possuem fatores de risco para o desenvolvimento de hipoglicemia neonatal. Estes devem entrar no rastreio. O ponto de corte pelas diretrizes brasileiras é de <50 mg/dL, apesar que muitos trabalhos apontam para <47 mg/dL (SBP, 2014).

Fatores de risco podem ser considerados todos os exemplos discutidos no tópico de causasdeste capítulo, ou seja, qualquer alteração que possa contribuir para o desenvolvimento de uma hipoglicemia neonatal patológica é um fator de risco, tais como prematuridade e PIG dentro das causas que afetam a reserva de glicogênio do neonato. Além dos já mencionados, vale ressaltar que outros fatores de risco são

bebês grandes para idade gestacional (GIG), gemelar discordante com peso 10 % inferior ao do gêmeo maior, eritoblastose fetal, policitemia, uso de drogas durante gestação, como terbutalina, propranolol e hipoglicemiantes orais (SBP, 2014).

Identificado RN PIG, pré-termos tardios, ou assintomáticos com possível fator de risco, proceder com rastreio utilizando método diagnóstico durante as primeiras 24 horas de vida. Lembrar sempre que RN de risco deve ser alimentado com 1 hora de vida e a glicemia conferida 30 minutos depois; deste momento em diante, neonatos devem ser alimentados a cada 2-3 horas eo rastreio deve ser feito antes de cada mamada. Após esse período de 24 horas, o rastreio só deveser continuado caso valores de glicemia estejam abaixo de 50 mg/dL (SBP, 2014).

Bebês nascidos de mães diabéticas ou GIG tem que ser acompanhados por um período menor: em vez das 24 horas, apenas 12 horas de verificação dos valores de glicemia (SBP, 2014). A Diabetes mellitus na mãe gera um estado de hiperinsulinemia fetal para utilizar a glicose em excesso da mãe, resultando em acúmulo de gordura no feto e, consequentemente, RN GIG com risco de até 4 vezes mais de desenvolver a hipoglicemia neonatal (AMARAL *et al*, 2015).

Apesar do rastreamento para hipoglicemia neonatal ser uma ferramenta bem útil para prevenir e já tratar possíveis problemas futuros, existem problemas em torno da prática. Um primeiro grande problema é que crianças podem não ter fatores de risco, mas terem a hipoglicemia neonatal e, assim, acabam por não entrar num rastreio adequado quando deveria ter sido feito e sequelas podem estar presentes no futuro desta criança. Um segundo grande problema é que crianças podem apenas ter glicose dentro do critério, mas não ter ou desenvolver sintoma algum, logo são tratadas intensamente e encarecem os cuidados do hospital, além de passarem mais tempo longe da família. Outro problema são crianças que tem glicemia plasmática baixa, são assintomáticas, de provável origem fisiológica e que são tratadas com dextrose desenvolvem maisinsulina e, quando o aporte de dextrose acaba por conta do fim de um suposto tratamento, a criançavai ter uma alta concentração de insulina maior do que a adequada para a quantidade de glicose que recebe pela alimentação, tendo assim uma hipoglicemia neonatal de rebote (THOMPSON- BRANCH & HAVRANEK, 2017).

7. TRATAMENTO

Depende da causa da hipoglicemia neonatal e da resolução da doença de base

por trás da hipoglicemia. Sendo assim, um tratamento mais adequado para cada caso pode demorar para iniciar devido ao aguardo da liberação dos resultados dos testes para confirmar diagnóstico. Com objetivo de reduzir o número de eventos hipoglicemiantes pode ser feito glicose a 10 %, 2 mg/kg ou 2 ml/kg, EV, *em bolus*; sendo fase de manutenção realizada por meio de infusão contínua de glicose na velocidade de 8mg/kg/minuto. Em situações mais graves de crises hipoglicêmicas, a repetição de *bolus* de glicose podem ser considerada (SBP, 2014).

Se a hipoglicemia persistir mesmo com infusão de glicose/soro glicosado e com dieta enteral vigente, podem ser feitas outras estratégias. O objetivo é subir a glicose para valores acimade 65 mg/dL. O glucagon pode ser usado de 20-40 μg/kg por hora em infusão continua em 24 horas, até um máximo de 1 mg/dia; recomendações: diluir bem a solução de glucagon ou trocar mais vezes a solução para evitar a obstrução do cateter pela cristalização do glucagon, e indicar solução salina hipertônica (NaCl 3 %) para cobrir a depleção de sódio que o glucagon pode causar (SBP, 2014).

Na hipótese de hiperinsulinismo, diazóxido pode ser utilizado na dose de 10 a 15 mg/kg ao dia, de 12/12 horas ou 8/8 horas por via oral (VO), não ultrapassar dose máxima de 30 mg/kg ao dia (SBP, 2014). Se não houver melhora, fazer octreotide na dose de 5 a 40 μg/kg ao dia, dividida a cada 4 a 8 horas. Doses intermitentes de octreotide devem ser dadas 1 a 2 horas depois das alimentações e se a glicemia ainda estiver alterada, o esquema deve ser mudado para RV contínuo (SBP, 2014).

O glucagon, diazóxido e a octreotide são indicados, assim, para cursos mais graves refratários de hipoglicemia neonatal. Crianças com hipoglicemia neonatal congênitas como aquelas que apresentam erros inatos do metabolismo podem se beneficiar de tratamento duradouroinclusive com fórmulas especiais adequadas ao metabolismo ineficiente do elemento em questão. Ressecção pancreática se torna até uma opção de tratamento quando a hipoglicemia neonatal é persistente e refratária a todos os outros medicamentos e estratégias mencionados acima (KALLEM *et al.*, 2017).

A prevenção da hipoglicemia neonatal e de seus efeitos adversos ao desenvolvimento saudável da criança existe a partir de um diagnóstico precoce e adequado, com médico ficando atento para os possíveis sinais e sintomas da hipoglicemia neonatal e evitando tratamento excessivo em quem não apresentar fator de risco (THOMPSON-BRANCH & HAVRANEK, 2017). Também, dieta enteral deve ser iniciada o mais cedo possível além de respeitar os intervalos da alimentação. Se

possível, o leite materno é sempre bem indicado por conta de todos seus benefícios ao RN, devendo também ser ensinado a mãe as técnicas corretas para um aleitamento materno de alta performance.

REFERÊNCIAS

ADAMKIN, David H. Neonatal hypoglycemia. In: Common Problems in the Newborn Nursery. Springer, Cham, 2019. p. 99-108.

ALSALEEM, Mahdi; SAADEH, Lina; KAMAT, Deepak. Neonatal hypoglycemia: a review. Clinical pediatrics, v. 58, n. 13, p. 1381-1386, 2019.

AMARAL, A. R; SILVA, J. C.; FERREIRA, B. S.; SILVA, M. R.; BERTINI, A. M. A. Impacto do diabetes gestacional nos desfechos neonatais: uma coorte retrospectiva. Scientia Medica. 25(1),2015.

APARICIO, Chantal Marie Real; YRAZUSTA, Patricia Arias. Factores de riesgo asociados a la hipoglicemia en neonatos de riesgo. Pediatría (Asunción): Organo Oficial de la Sociedad Paraguaya de Pediatría, v. 43, n. 3, p. 213-219, 2016.

BRANDÃO, Paula Zamboti; DA SILVA, Thauane Barbosa; DE SIQUEIRA, Emílio Conceição. Obesidade e gestação: a importância da correlação na avaliação dos riscos materno-fetais. RevistaPró-UniverSUS, v. 10, n. 2, p. 18-23, 2019.

BORDIGNON, Juliana Silveira et al. Hipoglicemia neonatal: revisão integrativa. Disciplinarum Scientia| Saúde, v. 19, n. 3, p. 639-649, 2018.

CAMARGO, Sávio Ferreira et al. Parto a termo precoce em mulheres com gestação complicada por diabetes e hipoglicemia neonatal. Saúde e Pesquisa, v. 13, n. 3, p. 645-652, 2020.

DE CONTTE LAGINESTRA, Anna Julia et al. DIABETES MELLITUS GESTACIONAL E COMPLICAÇÕES FETAIS E NEONATAIS. Cadernos da Medicina-UNIFESO, v. 2, n. 3, 2020.

DUARTE, Beatriz Melo et al. HIPOGLICEMIA NEONATAL RESULTANTE DAHIPERGLICEMIA MATERNA. Cadernos da Medicina-UNIFESO, v. 2, n. 3, 2020.
FELÍCIO, JOÃO. Urgências em Endocrinologia e Metabolismo: Diagnóstico e Tratamento na Criança, no Adulto e na Gestante. Edufpa; 1ª Edição, 2018.

GU, Mei-Hong; AMANDA, Fanny; YUAN, Tian-Ming. Brain Injury in Neonatal Hypoglycemia:A Hospital-Based Cohort Study. Clinical Medicine Insights: Pediatrics, v. 13, p. 1179556519867953, 2019.

KALLEM, V. R.; PANDITA, A.; GUPTA, G. Hypoglycemia: When to Treat? Clinical medicine insights. Pediatrics, v.11, p. 1-9, 2017.

KLIEGMAN, R. M.; BEHRMAN, R. E.; JENSON, H. B.; STANTON, B. F. Nelson Tratado de Pediatria. 20. ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2017.

MANZANARES, Romero; DEL ROSARIO, Marisela. La hipoglicemia neonatal, complicacionesneurológicas en el recién nacido. 2019.

MIRANDA, Alexandra et al. Diabetes gestacional: avaliação dos desfechos maternos, fetais eneonatais. 2017.

PUCHALSKI, M. L., RUSSELL, T. L., & KARLSEN, K. A. (2018). Neonatal Hypoglycemia. Critical Care Nursing Clinics of North America, 30(4), 467–480.

RASMUSSEN, Annett Helleskov et al. Neurodevelopmental outcomes after moderate to severe neonatal hypoglycemia. European journal of pediatrics, p. 1-11, 2020.

ROEPER, Marcia et al. Risk factors for brain injury after transient or persistent hyperinsulinemic hypoglycemia in neonates. In: 58th Annual ESPE. European Society for Paediatric Endocrinology,2019.

SHARMA, A.; DAVIS, A.; SHEKHAWAT, P. Hypoglycemia in the preterm neonate: etiopathogenesis, diagnosis, management and long-term outcomes. Translational pediatrics, v.6, n.4. p. 335-348, 2017.

STARK, Johanna; SIMMA, Burkhard; BLASSNIG-EZEH, Anya. Incidence of hypoglycemia in newborn infants identified as at risk. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, v. 33, n. 18, p. 3091-3096, 2020.

STOMNAROSKA, O., PETKOVSKA, E., JANCEVSKA, S., & DANILOVSKI, D. (2017). Neonatal Hypoglycemia: Risk Factors and Outcomes. PRILOZI, 38(1), 97–101.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (SBP). Diretrizes SBP – Hipoglicemia no Período Neonatal. 2014. Disponível em: http://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2015/02/diretrizessbp-hipoglicemia2014.pdf. Data de acesso: 05/11/2018.

THOMPSON-BRANCH, A.; HAVRANEK, T. Neonatal Hypoglycemia. Pediatrics in Review, v.38, n.4, p. 147-157, 2017.

TURNER, Daria et al. Maternal obesity and cesarean section delivery: additional risk factors forneonatal hypoglycemia?. Journal of Perinatology, v. 39, n. 8, p. 1057-1064, 2019.

YANG, Guang et al. Neonatal hypoglycemic brain injury is a cause of infantile spasms. Experimental and Therapeutic Medicine, v. 11, n. 5, p. 2066-2070, 2016.

CAPÍTULO 19

LESÃO DE QUADRIL PREDOMINANTE EM TENISTAS: REVISÃO SISTEMÁTICA

João Vitor de Souza Santos
Graduando em Educação Física pelo Centro Universitário das Américas – FAM
Endereço: Rua Augusta, 1508, Consolação, São Paulo-SP
E-mail: vitordsjz@gmail.com

Daniel Alves do Nascimento
Graduando em Educação Física pelo Centro Universitário das Américas – FAM
Endereço: Rua Augusta, 1508, Consolação, São Paulo-SP
E-mail: alves07daniel@gmail.com

Edjane Francisca dos Santos
Graduando em Educação Física pelo Centro Universitário das Américas – FAM
Endereço: Rua Augusta, 1508, Consolação, São Paulo-SP
E-mail: fran.edjane@hotmail.com

Érica Maria Pinheiro de Oliveira
Graduando em Educação Física pelo Centro Universitário das Américas – FAM
Endereço: Rua Augusta, 1508, Consolação, São Paulo-SP
E-mail: erica.9611@hotmail.com

Valdinei Bispo da Silva
Graduando em Educação Física pelo Centro Universitário das Américas – FAM
Endereço: Rua Augusta, 1508, Consolação, São Paulo-SP
E-mail: dineibispo93@gmail.com

Fabio Bosnic Rodrigues
Especialista em Treinamento Funcional e Core Training Centro Universitário Das Faculdade Metropolitanas Unidas - FMU
Endereço: Rua Galvão Bueno, 707 / Liberdade, São Paulo – SP
E-mail: fabio.bosnic@gmail.com

Carlos Alexandre Falconi
PhD Student Universidade Federal do ABC
Endereço: Av dos Estados, 5001, Bloco L, Lab 308.
E-mail: carlos.falconi@saojudas.br

Marcio Doro
Doutor em Educação Física pela Universidade São Judas Tadeu - USJT Docente na USJT e FAM
Endereço: Rua Taquari, 546 - Mooca, São Paulo – SP
E-mail: marciodoro@gmail.com

RESUMO: O Tênis é uma modalidade esportiva que cresce e ganha novos adeptos a cada dia, com isso, aumenta a incidência de lesões no quadril. O objetivo desta revisão bibliográfica é investigar estudos que demostrem a prevalência de lesões causadas pela prática do Tênis. Metodologia: O estudo é uma revisão bibliográfica. Foram utilizados para esta pesquisa as plataformas Scielo, Google acadêmico e Pubmed,

com as palavras chaves “Lesões no quadril do tenista, Lesões no quadril, Síndrome da Banda Iliotibial, Tendinopatia de Isquiossurais, Impacto Femoacetabular, Disfunção Sacroilíaca”. Resultados: Foram encontrados, 29 artigos nas 3 plataformas, e após criteriosa análise de títulos e de resumos, 16 artigos foram descartados. 13 artigos foram considerados apropriados para a realização desta revisão. Após detalhada leitura desses artigos, 5 foram descartados por não se tratarem de lesão no quadril, ou no quadril de tenistas. Conclusão: A combinação do excesso de treinamento em alta intensidade e o volume elevado de repetições podem levar ao desequilíbrio muscular, causando diversos tipos de lesões no quadril como Síndrome da banda iliotibial, Tendinopatia de Isquiossurais (posterior da coxa), Impacto Femoroacetabular (IFA) e Disfunção Sacroilíaca (dor sacroilíaca).

PALAVRAS-CHAVE: Tênis de campo, Lesões no tênis, Lesões no quadril.

ABSTRACT: Tennis is a sport that grows and gains new fans every day, thereby increasing the incidence of hip injuries. The purpose of this bibliographic review is to investigate studies that demonstrate the prevalence of injuries caused by tennis. Methodology: The study is a bibliographic review. The Scielo, Google Scholar and Pubmed platforms were used for this research, with the key words “Tennis player's hip injuries, hip injuries, iliotibial band syndrome, ischiossural tendinopathy, Femoacetabular impact, Sacroiliac dysfunction”. Results: 29 articles were found on the 3 platforms, and after careful analysis of titles and abstracts, 16 articles were discarded. 13 articles were considered appropriate for this review. After detailed reading of these articles, 5 were discarded as they were not a hip injury, or tennis players' hip. Conclusion: The combination of over-training at high intensity and the high volume of repetitions can lead to muscle imbalance, causing several types of hip injuries such as Iliotibial band syndrome, Ischiossural tendinopathy (posterior thigh), Femoroacetabular impact (FAI) and Sacroiliac Dysfunction (sacroiliac pain).

KEYWORDS: Field Tennis, Tennis injuries, Hip injuries.

1. INTRODUÇÃO

O tênis é o esporte com raquete com maior abrangência no mundo todo. O glamour dos Grans Slans traz a alguns poucos atletas da elite deste esporte o status de superstars. Porém a sua popularidade chega a todos os níveis fazendo com que o número de praticantes esteja atualmente na casa de 87 milhões em todo o mundo, e aproximadamente 2,2 milhoes no Brasil (ITF, 2019).

O tênis é uma atividade que proporciona melhorias nos aspectos fisiológicos, cardiorespiratórios e sociais. Como qualquer outro esporte, o Tênis exige preparação e desenvolvimento das capacidades físicas para prevenção de lesões e melhores condições para a realização das técnicas. As principais capacidades físicas a serem treinadas são: resistência aeróbia e anaeróbia, flexibilidade, força e velocidade. (ANDRADE, 2011).

Em uma partida de tênis as necessidades bruscas de rotação do tronco, para a execução do movimento do saque, forehand (golpe de direita), backhand (golpe de esquerda), levam as lesões de cartilagem (labrum). A lesão labral geralmente ocorre quando envolve movimentos bruscos de direção e rotação vigorosa do quadril.

Segundo Sell *et al.,* (2012) as lesões do quadril correspondemde 1 a 27 % de todas as lesões em tenistas. Mas implicam em grande impacto na carreira ou mesmo na prática esportiva de tenistas recreativos. A lesão exige uma reabilitação intensiva e o atleta se afasta das quadras até sua recuperação total.

O tênis, nessa ocasião, é uma das modalidades que teve aumento no número de praticantes no Brasil nos últimos anos, tanto no âmbito recreacional como no competitivo; tal fato também pode ser creditado ao bom desempenho dos tenistas profissionais brasileiros como por exemplo: Gustavo Kuerten, Flávio Sareta e Fernando Meligeni (PEREIRA E FORTI, 2007). Entretanto, a prática pode gerar graves danos ao organismo, resultando nos mais diversos tipos de lesões, tanto em atletas competitivos do alto nível, que apresentam melhor nível técnico, como em atletas recreativos (COHEN; ABDALLA,2003).

O objetivo dessa revisão de literatura é investigar e analisar a prevalência de lesões causadas pela prática do Tênis, tendo como especifico as lesões na região do quadril do tenista, onde ocorre as lesões mais comuns entre os praticantes do esporte,

devido a alta intensidade exigida nesta região inferior do corpo.

2. METODOLOGIA

O estudo é uma revisão bibliográfica que utilizou os sites, SciElo, Google acadêmico e Pubmed, para pesquisar as palavras chaves “Lesões no quadril do tenista, Lesões no quadril, Síndrome da Banda Iliotibial, Tendinopatia de Isquiossurais, Impacto Femoacetabular, Disfunção Sacroilíaca”. Foi considerado somente artigos publicados a partir de 2000 até o momento. Foram encontrados, 29 artigos nas 3 plataformas, e após criteriosa análise de títulos e de resumos, 16 artigos foram descartados. 13 artigos foram considerados apropriados para a realização desta revisão. Após detalhada leitura desses artigos, 5 foram descartados por não se tratarem de lesão no quadril, ou no quadril de tenistas. Os artigos utilizados na revisão de literatura estão descritos na tabela 1.

Tabela 1 – Artigos da revisão de literatura.

AUTORES	ANO	TITULO	REVISTA
CAILLIET, René.	2001	Síndrome da dor Lombar.	Artmed, Porto Alegre.
COHEN *et al*.	2003	Lesões nos esportes: diagnóstico, prevenção e tratamento.	Revinter, Rio de Janeiro.
JUNIOR *et al*.	2004	Alterações posturais em atletas brasileiros do sexo masculino que participam de provas de potência muscular em competições internacionais.	Revista Brasileira de Medicina do Esporte, São Paulo, v. 10, n. 3, p. 195-198.
GABBE *et al*.	2005	Risk factors for hamstring injuries in community level Australian football	Br J Sports Med 39:106 –10.
PEREIRA *et al*.	2007	Aspectos lesionais do comprometimento osteomioarticular em praticantes amadores de tênis: estudo preliminar.	Fit Perf J.
GUEDES *et al*.	2010	Lesões em Tenistas Competitivos.	Revista Brasileira de Ciências do Esporte; vol. 31, número 3, páginas 217-229.
SELL *et al*.	2012	Injury trend analysis from the US Open Tennis Championships between.	Br J Sports Med.Aug.
SELL *et al*.	2012	Injury trend analysis from the US Open Tennis Championships between 1994 and 2009.	Br J Sports Med.Aug.

Fonte: Os Autores.

3. DESENVOLVIMENTO

O tênis é um esporte individual e contém movimentos repetitivos e muitas vezes a constante exposição a novos traumas e a novos esforços gera agressões ao

organismo, levando à diversos tipos de lesões e maior frequência de acometimento, tanto em atletas competitivos, que apresentam melhor nível técnico, como em atletas recreativos (COHEN; ABDALLA, 2003).

Segundo (Júnior neto *et al*., 2004). A repetição de determinados tipos de movimento com posições habituais, o período e a sobrecarga de treinamento provocam um processo de adaptação orgânica que resulta em efeitos deletérios para o corpo, com alto potencial de desequilíbrio muscular e de lesão.

Para (RIBEIRO; COSTA, 2006), lesão é definida como acontecimento que limita a participação do atleta por no mínimo um dia após a sua ocorrência, segundo o Sistema de Registro National Athletic InjuryReporting System-NAIRS (Sistema Nacional de Lesões Atléticas dos Estados Unidos).

O conhecimento das possíveis lesões pertinentes aos atletas que praticam um esporte pode ser útil na medida em que contribui na sua prevenção, com base na prescrição do treinamento (Moraes; Bassedone, 2007). Uma alternativa para reabilitação e fortalecimento muscular para evitar essas leões causadas pelo treinamento do tênis é o método com Restrição de Fluxo Sanguíneo que utiliza baixas cargas na sua periodização (RUARO *et al*., 2019).

Especificamente em tenistas, pode ser observado quatro lesões recorrentes: Síndrome da banda iliotibial, Tendinopatia de Isquiosurais (posterior da coxa), Impacto Femoroacetabular (IFA) e Disfunção Sacroilíaca (dor sacroilíaca). Para que a diminuição do número de lesões seja possível, é importante conhecer, com exatidão, tanto sua etiopatologia como sua incidência (CHIAPPA *et al*., 2001).

Entretanto, para Sell et al (2012), as lesões de quadril correspondem de 1 % a 27 % de todas as lesões em tenistas. Uma pesquisa investigou o tamanho de músculos do quadril em tenistas profissionais e encontrou diferenças no tamanho deles quando comparado o lado dominante com o não dominante do atleta. A lesão mais frequente que ocorre o quadril, é a lesão labral, que ganhou mais visibilidade no mundo quando aconteceu com o tenista brasileiro Gustavo Kuerten. Esta lesão inibe os principais movimentos de um jogador; a principal causa desta lesão é o esforço repetitivo, e em tenistas amadores também pode ser ocasionada pelo erro no gesto técnico.

4. SÍNDROME DA BANDA ILIOTIBIAL (SBIT)

A banda iliotibial (BIT) ou trato iliotibial é um espessamento lateral do músculo

tensor da fáscia lata, na coxa, sendo vista como uma banda de tecido conjuntivo fibroso denso que passa através do epicôndilo femoral lateral e se insere no tubérculo de Gerdy no aspecto ântero-lateral da tíbia. Ela se divide em camadas superficiais e profundas, que abrangem o tensor da fáscia lata e estão ancoradas na crista ilíaca, também recebe a maior parte do tendão do glúteo máximo. (FAIRCLOUGH *et al.* 2006)

A BIT devido sua anatomia está sujeita forças a compressivas e friccionais, que podem gerar uma sobrecarga em determinadas estruturas. Tal sobrecarga pode ter relação com surgimento da síndrome da BIT, que é caracterizada como uma lesão por excesso de uso (tendinite ou bursite) causada pela fricção excessiva entre a banda iliotibial e a eminência do epicôndilo femoral lateral. (FARIA, 2006; HESPANHOL, 2013)

Possíveis fatores causadores da síndrome da BIT citados na literatura incluem relação entre largura e inclinação da pelve, comprimento do fêmur, valgismo exagerado, diferença de membros, relação demanda/capacidade, prática esportiva, alterações na marcha, fraqueza muscular entre outras. (FAIRCLOUGH et al. 2006; FARIA, 2006; HESPANHOL, 2013); ELLIS *et al*., 2006).

De acordo com o estudo de Ellis et al. (2006), sobre técnicas de tratamento para a SBIT, dentre todas as técnicas apresentadas, o tratamento conservador demonstra altas taxas de sucesso (cerca 94 %). Porém a grande dificuldade é basear os tratamentos em evidência científica.

Além disso, conforme este mesmo estudo, algumas técnicas de tratamento são sugeridas, como medidas analgésicas e anti-inflamatórias, fortalecimento dos devidos músculos que atuam de forma a diminuir o estresse na BIT. De acordo com o Ellis *et al*. (2006).

5. TENDINOPATIA DE ISQUIOSSURAIS (POSTERIOR DA COXA)

Estudos sugerem que a ocorrência das distensões musculares nos isquiossurais geralmente ocorrem durante uma contração excêntrica, mais especificamente, tem sido sugerido que a lesão acontece na fase decrescente da relação do comprimento e tensão dos isquiossurais, devido ao alongamento não-uniforme dos sarcômeros, resultando em danos microscópicos (ROSS 2008).

Segundo (Goldman *et al*. 2010), os isquiossurais são compostos por três músculos distintos: semitendinoso, semimembranoso e bíceps femoral que

atravessam posteriormente tanto o quadril e joelho e estão envolvidos na extensão do quadril e flexão do joelho. Durante a marcha este grupo muscular atua excentricamente, desacelerando a extensão do joelho e extensão da articulação do quadril (Goldman *et al*., 2010). O frequente desempenho deste movimento no esporte, devido as corridas e mudança de direção pode resultar em múltiplas áreas de danos microscópicos nos músculos da coxa (Ross A Clark 2008). Dependendo do mecanismo de trauma, lesões musculares podem ser classificadas como diretas eindiretas. As formas diretas são laceração e contusões, e a forma indireta é a distensão e ou estiramento. As distenções ocorrem geralmente no bíceps femoral, na junção músculo-tendão (PETERSEN *et al*., 2005).

Distinções musculares podem ser divididas em três classes de acordo seu grau de gravidade: Primeiro grau, onde ocorre a ruptura de fibras musculares com menor edema e desconforto ou apenas a perda do mínimo de força nos movimentos. Segundo grau, perda de força e maior dano no músculo e por fim, a de Terceiro grau, onde na área transversal do músculo ocorre uma ruptura completa que resulta na falta de total função muscular (Petersen *et al*., 2005). Dessa forma, a distensão desse grupo muscular é uma lesão impactante, pois os sintomas são persistentes, a cura é lenta e demorada, e a taxa de recorrência é alta, além disso, resulta em custos consideráveis, como perda de tempo no treinamento, indisponibilidade para competição e tratamento (PETERSEN *et al*., 2005; GABBE *et al*., 2005).

Sobre as distensões dos isquiossurais, fatores intrínsecos relacionados a características individuais parecem ser mais preditivo de lesão do que os extrínsecos, que são principalmente relacionados com o ambiente (Croisier *et al*., 2010). Alguns desses fatores são os locais de fixação e da anatomia dos músculos, falta de flexibilidade, má postura lombar e instabilidade do tronco, fadiga, aquecimento inadequado, força insuficiente dos isquiossurais em comparação com o quadríceps, ângulo do pico de torque dos isquiossurais, aumento da idade e lesões anteriores do membro inferior (ROSS A CLARK 2008; MATTHEW *et al*., 2007 GABBE *et al*., 2005).

Sendo assim, para a prevenção dessas lesões deve-se identificar e compreender os fatores que levaram a essa lesão e progredir para a implementação de programa de exercícios específicos na rotina de treinamento, visando aumentar a força excêntrica pelos músculos isquiossurais.

Entretanto, ainda não existe um consenso sobre o melhor método ou exercício para a prevenção de lesões de isquiossurais.

6. IMPACTO FEMOROACETABULAR (IFA)

A síndrome do impacto femoroacetabular (SIFA) é um conflito anormal que acontece entre o rebordo do acetábulo e o colo do fêmur, durante o arco de movimento (DOOLEY, 2008). É responsável por uma elevada proporção dos sintomas de dor inguinal em pacientes jovens e ativos (GANZ *et al*., 2003) e pela ocorrência de lesões condrais progressivas que podem levar à coxartrose precoce (GANZ *et al*., 2008).

O paciente com IFA pode apresentar sintomas após ou durante a prática de esportes. Depois de fazer exercícios é normal sentir dor na parte superior da virilha ou na região lateral do quadril. O IFA é intrigante, pois a simples presença de uma lesão, tipo Came ou Pincer, isolada não é suficiente para desenvolver a OA do quadril.

O impacto tipo came (cam em inglês) ocorre quando a transição entre a cabeça e o colo do fêmur é anormalmente abaulada e é mais comum no sexo masculino, principalmente em adolescentes (GANZ *et al*., 2003). Neste caso, a deformidade colide contra o lábio acetabular e o rebordo do acetábulo, particularmente durante os movimentos de rotação interna e flexão do quadril (BECK *et al*., 2005; GANZ *et al*., 2003).

O impacto tipo torquês (pincer em inglês) envolve um excesso de cobertura do acetábulo sobre a cabeça femoral (BECK *et al*., 2005). Essa alteração morfológica pode ser secundária a um problema global, como na coxa profunda e na retroversão acetabular global, ou focal, quando apenas a parte superior do acetábulo é retrovertida (SIEBENROCK *et al*., 2003). A consequência é o contato precoce do colo do fêmur com o lábio acetabular e o rebordo ósseo do acetábulo, gerando lesões por esmagamento do lábio, muitas vezes associadas a degeneração e calcificações, com menor repercussão na cartilagem articular. (LEUNIG *et al*., 2009).

7. DISFUNÇÃO SACROILÍACA (DSI)

A Disfunção Sacroilíaca é o termo utilizado para caracterizar anormalidades biomecânicas do posicionamento anatômico em uma ou ambas as articulações sacroilíacas.

A dor causada pela disfunção sacroilíaca é facilmente confundida com dor lombar ou ciática. Isso ocorre porque seus sintomas se irradiam na região lombar, apesar da origem estar localizado na região do quadril. Por isso é necessária uma boa avaliação antes de diagnosticar qualquer problema que cause a dor lombar.

Atualmente sabe-se que os músculos que se localizam próximo à região são importantes estabilizadores e a atuação inadequada dos mesmos gera uma instabilidade que pode resultar em dores e perda do rendimento (VAN WINGERDEN, 2004). Dessa forma se torna necessário o conhecimento por parte dos educadores físicos quais são esses músculos e a maneira de atuação dos mesmos na região.

De acordo com Lee (2001), o movimento da cintura pélvica pode ocorrer em três planos do corpo: flexão ou extensão no plano sagital durante flexão para frente e para trás; flexão lateral no plano coronal durante flexão lateral e rotação axial no plano transversal durante a rotação do tronco. O movimento da marcha normal combina todos esses movimentos.

Cailliet (2001) relata que para diagnóstico da doença sacroilíaca é preciso movimentar a ASI para determinar se esse movimento irá provocar dor lombar na área da articulação suspeita, e que é difícil separar a dor que surge da ASI da que vem das articulações da faceta, pois há superposição da inervação.

Para o tratamento da lesão sacroilíaca são sugeridos agentes anti-inflamatórios orais, exercícios de automobilização, exercícios de mobilização pélvica, alongamento passivo e que a infeção de analgésico e esteróides na articulação é tanto terapêutica como diagnóstica, sendo realizada sob observação fluoroscópica.

8. CASOS HISTÓRICOS DE LESÕES NO QUADRIL

Os atletas Gustavo Kuerten (Guga) e Andy Murray ambos tiveram lesões na região do quadril, lesões nas quais tiraram ambos das quadras.

Gustavo Kuerten e Andy Murray obtiveram a lesão no lábrum. O lábrum reveste o fêmur e fica responsável por distribuir melhor o líquido articular, o que diminui a pressão e impacto da cartilagem e gera flexibilidade e movimento.

O labrum acetabular, semelhante ao labrum glenóide, atua para aumentar a área da superfície e estabilizar a articulação do quadril; no entanto, também funciona de maneira semelhante o menisco atuando como um amortecedor que fornece distribuição para proteger a cartilagem articular, lágrimas labrais podem ocorrer por traumatismo agudo repetitivo ou crônico, apresentando um único sintoma dependendo da etiologia.

No cenário de lesões de cam e ou pinça impacto femoroacetabular (FAI), sinais precoces de alteração labral degenerativa pode ser observada em adultos jovens, especialmente aqueles com uma lesão do tipo cam ou combinação. Este é

especialmente verdadeiro em atletas que atuam em níveis altos com forças aumentadas colocadas sobre a articulação (BYRD JW, 2014).

Portanto, essa lesão de impacto femoroacetabular, foi a principal causa da aposentadoria dos atletas Gustavo Kuerten, o (Guga) em 2008 e Andy Murray recentemente em 2019 ambos com 31 anos.

9. CONCLUSÃO

A combinação do excesso de treinamento em alta intensidade e o volume elevado de repetições podem levar ao desequilíbrio muscular, causando diversos tipos de lesões no quadril como Síndrome da banda iliotibial, Tendinopatia de Isquiossurais (posterior da coxa), Impacto Femoroacetabular (IFA) e Disfunção Sacroilíaca (dor sacroilíaca).

Ademais tais desequilíbrios são comuns, em atletas amadores com pouca ou nenhuma instrução profissional, deixando como sequela muita dor ou uma lesão com uma reabilitação demorada, afastando assim o atleta por longo período de suas atividades.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, D. da S. - Principais lesões que acometem tênis amadores – revisão bibliográfica. 2011. 27f. Monografia (Graduação) – Escola de Educação física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional. Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

BECK, M. ;Ganz, R. Hip morphology influences the pattern of damage to the acetabular cartilage: femoroacetabular impingement as a cause of early osteoarthritis of the hip. The Journal of Bone and Joint Surgery British, v. 87, p. 1012-1018, jul. 2005.

COHEN, m.; ABDALLA, R. J. Lesões nos esportes: diagnóstico, prevenção e tratamento. Rio de Janeiro: Revinter, 2003.

CROISIER JL, Ganteaume S, Binet J, Genty M, Ferret JM - The American Journalof Sports Medicine 36(8): 1469 – 75, 2008

DOOLEY, P. J. Femoroacetabular impingement syndrome: Nonarthritic hip pain in young adults. Canadian Family Physician Medecin de familleCanadien, v. 54, n. 1, p. 42-47, jan. 2008.

ELLIS, R. et al. Iliotibial band friction sydrome- A systematic review. August 2006. BYRD JW. Femoroacetabular impingement in athletes:
current concepts. Am J Sports Med 2014;42:737-51.

FAIRCLOUGH, J. et al. The functional anatomy of the iliotibial band during flexion and extension of the knee: implications for understanding iliotibial band syndrome. J. Anat. n. 208, p.309–316, 2006.

FARIA, CDCM; LF; Estudo da relação entre o comprimento da banda iliotibial e o desalinhamento pélvico. Rev. bras. fisioter. São Carlos, v. 10, n. 4, p. 373- 379, out./dez. 2006. 3.

GABBE BJ, Finch FC, Bennell KL, Wajswelner H - Risk factors for hamstring injuries in community level Australian football - Br J Sports Med 39:106 –10, 2005

GANZ, R. et al. Femoroacetabular impingement: a cause for osteoarthritis of the hip. Clinical Orthopedic and Related Research, v. 417, p. 112-120, dec. 2003.

GANZ, R. et al. The etiology of osteoarthritis of the hip: an integrated mechanical concept. Clinical Orthopedic and Related Research, V. 466, p. 264-272, feb. 2008.

GOLDMAN EF, Jones DE - Interventions for preventing hamstring injuries (Review) - The Cochrane Collaboration, 2010

GUEDES, Janesca Mansur; BARBIERI, Dechristian França; FIABANE, Fernanda Lesões em Tenistas Competitivos; Revista Brasileira de Ciências do Esporte; vol. 31, número 3, páginas 217- 229; Campinas; maio 2010.

GUSMÃO, RE.Fundamento e desenvolvimento do tênis. São Paulo:Salvat Editora; v.1. p. 45-53, 1987.

HESPANHOL, Junior. Reabilitação das principais lesões relacionadas à corrida. CES Movimiento y Salud. n.1 .v.19-28, 2013.

HILL, J.A. Epidemiologic perspective on shoulder injuries. Clin Sports Med.,1983.

INTERNATIONAL TENIS FEDERATION, 2019 Previnir lesões de quadril. Disponível em: <https://janainacintas.com.br/prevenir-4-lesoes-de-quadril/> Acesso em 27/04/2020.

JUNIOR NETO, J.; PASTRS, C. m.; MONTEIRO, H. L. Alterações posturais em atletas brasileiros do sexo masculino que participam de provas de potência muscular em competições internacionais. Revista Brasileira de Medicina do Esporte, São Paulo, v. 10, n. 3, p. 195-198, 2004.14

LEE, Diane.; A Cintura CAILLIET, René. Síndrome da dor Lombar. 5a Ed. Editora:Artmed, PortoAlegre, 2001.

LEUNIG, M. ; BEAULÉ, P. E. ; GANZ, R. The concept of femoroacetabular impingement: current status and future perspectives. Clinical Orthopedic and Related Research, v. 467, n. 3, p. 616-622, mar. 2009

LINTNER, D., et al. Glenohumeralinternalrotation deficits in professional pitchers enrolled in an internal rotation stretching program. Am J Sports Med. p.617- 621,2007

LIU, M. Shoudersinjurior in the tennis players. MedReabilition, 1993.
mORAES, J. C.; BASSEDONE, D. R. Estudo das lesões em atletas de voleibol participantes da Superliga Nacional. EFDeportes: Revista Digital, Buenos Aires, v. 12, n. 111, 2007. Disponível em: <http://www.efdeportes.com/efd111/estudo-das-lesoes-em-atletas-de-voleibol.htm>. Acesso em: 17 abr. 2008.

CAILLIET, R. Síndrome da Dor Lombar. 5ªedição. Porto Alegre: Artmed, 2001.

PEREIRA, JS;FORTI, D. Aspectos lesionais do comprometimento osteomioarticular em praticantes amadores de tênis: estudo preliminar. Fit Perf J. 2007.

PETERSON, L.; RESTRON, P. Lesões no esporte e prevenção e tratamento.
Petersen J, Holmich P- Evidence based prevention of hamstring injuries in Sport- Br J Sports Med 39:319–323, 2005

RIBEIRO, R; COSTA, L. Análise epidemiológica de lesões no futebol de salão durante o XV Campeonato Brasileiro de Seleções Sub 20. Revista Brasileira de Medicina do Esporte, Contagem, Mg, v. 12, n. 1, p.1-5, fev. 2006.

ROSS, AC - Hamstring Injuries: Risk Assessment and Injury Prevention - Ann Acad Med Singapore 37:341-6, 2008.

RUARO, MF, Santana JO, Gusmão N, De França E, Carvalho BN, Farinazo KB, et al. Effects of strength training with and without blood flow restriction on quality of life in the elderly. Journal of Physical Education and Sport. 2019;19:787–94. DOI:10.7752/jpes.2019.01078

SIEBENROCK, K. A. et al. Anterior femoro-acetabular impingement due to acetabular retroversion. Treatment with periacetabular osteotomy. The Journal of Bone Joint Surgery American, v. 85, n. 2, p. 278- 286. feb. 2003.

TILDEN, W. Tennis, how to play better. 2. ed. São Paulo: Pioneira, 1977.

WINGERDEN VAN J. P. et. al Stabilization of the sacroiliac joint in vivo: verification ofmuscular contribution to force closure of the pelvis: European Spine Journal, v.13, p. 199-205, 2004.

CAPÍTULO 20

SÍNDROME MÃO-PÉ EM PACIENTE INTERNADA NA UNIDADE DE INTERNAÇÃO ONCOLÓGICADE UM HOSPITAL PRIVADO DO ESTADO DE SÃO PAULO: RELATO DE EXPERIÊNCIA

Maiara Rodrigues Maia
Residente no Programa de Residência Multiprofissional no Programa Cuidado ao Paciente Oncológico.
Instituição: Ministério da saúde
Endereço: Rua. Barata Ribeiro, 156, Comd Central Studium, apt 94. Bairro: Bela Vista-SãoPaulo/SP. CEP: 01308-000
E-mail: maiara.enfermagem@hotmail.com

Lorena Esmeralda Nascimento Celeste
Enfermeira e Preceptora na Universidade Salvador (UNIFACS)
Instituição: Universidade Salvador
Endereço: Av. Luís Viana Filho, 3146, Pituaçu, Salvador/BA, CEP: 41.720-200
E-mail: lory.celeste@yahoo.com.br

RESUMO: Introdução: O uso de antineoplásicos tem sido uma das melhores escolhas de tratamento para o câncer. A capecitabina uma droga utilizada em pacientes com cânceres já metastáticos, tem induzido á reações adversas dermatológica como a SMP (síndrome mão pé). Objetivo: Relatar uma experiência vivenciada numa paciente na unidade de internação de um hospital particular doestado de São Paulo, mostrando a importância de novas pesquisas e novas publicações a respeitode como conduzir e proporcionar qualidade de vida para pacientes em situações semelhantes. Método: Relato de experiência sobre a síndrome mão pé em uma paciente internada na unidade de internação de hospital privado do estado de São Paulo, referenciando os cuidados adequados,e as possíveis condutas. Resultados: Percebe-se a importância da síndrome mão pé (SMP), para aqualidade de vida de pacientes oncológicos em uso de linhas de tratamento que utiliza antineoplásicos com dose acumulativa que pode causar sintomas iniciais, é necessário um olhar diferenciado para não agravar ao nível de comprometer atividade de vida diária do paciente. Conclusão: Através desse relato podemos analisar o tão quanto os ensaios clínicos, novos relatosde experiência e novas comprovações cientificas estão em falta, qual se relaciona a SMP, existe pouca comprovações cientificas a respeito do tema.

PALAVRAS- CHAVE: Síndrome Pé Mão, Capecitabina, Cuidados de Enfermagem.

ABSTRACT: Introduction: The use of antineoplastic agents has been one of the best treatment choices for cancer. Capecitabine, a drug used in patients with already metastatic cancers, has induced adversedermatological reactions such as SMP (hand foot syndrome). Objective: To report an experience lived in a patient in the inpatient unit of a private hospital in the state of São Paulo, showing the importance of new research and new publications on how to conduct and provide quality of life for patients in similar situations. Method: Experience report on the hand foot syndrome in a patient admitted to the inpatient unit of a private hospital in the state of São Paulo, referring to appropriatecare and possible conduct. Results: It is perceived the importance of the hand foot syndrome (SMP), for the quality of life of cancer patients using treatment

lines that use antineoplastic drugs with a cumulative dose that can cause initial symptoms, it is necessary to have a different look soas not to get worse at the level to compromise the patient's daily life activity. Conclusion: Through this report we can analyze how much clinical trials, new experience reports and new scientific evidence are missing, which is related to SMP, there is little scientific evidence on the subject.

KEYWORDS: Pé Mão Syndrome, Capecitabine, Nursing Care.

1. INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença causada por uma multiplicação celular desordenada ocasionada por mutações nos genes que codificam as proteínas reguladoras do ciclo celular, fazendo com queas células cancerosas apresentem diferentes características, como por exemplo, a capacidade de multiplicar-se mesmo com a ausência de fatores ou sinais de proteínas que estimulam o crescimento, além da metástase (que é a capacidade de migrar para outras partes do corpo) e de não se submeterem a apoptose (morte celular programada) [1].

O uso de fármacos antineoplásicos proporciona aumento da sobrevida dos pacientes com neoplasias diversas. Sabe-se, no entanto, que a exposição mais prolongada a essas substâncias aumenta o risco de efeitos colaterais em diferentes órgãos e tecidos [3].

As reações adversas aos medicamentos (RAM) são fatores determinantes para o sucesso do tratamento farmacoterapêutico, porque, dependendo da sua gravidade, podem determinar mudanças na conduta clínica executada pelo profissional da área de saúde. Sabe-se que tais ocorrências são causas significativas de hospitalização, de aumento do tempo de permanência hospitalar e até mesmo de óbito [6].

Apesar disso, o ataque indiscriminado, promovido pelos agentes quimioterápicos às células cancerosas ou normais, gera efeitos indesejáveis, conhecidos e temidos pelos indivíduos que necessitam desse tipo de tratamento. No entanto, as inúmeras reações adversas dessestratamentos, como fadiga, sarcopenia, osteopenia, osteoporose, disfunção cardiovascular, excesso de peso, imunossupressão, distúrbios do sono e síndrome mão-pé, contribuem para piorar o estadode saúde e a qualidade de vida dos pacientes [4,8].

Os agentes quimioterápicos comumente causadores dessa síndrome, além da capecitabina, são: doxorrubicina lipossomal peguilada, 5-fluorouracil, citarabina e docetaxel. Novos inibidores multiquinase como sorafenibe, sunitinibe, axitinibe, pazopanibe, regorafenibe e vemurafenibe também podem ocasionar a SMP [2].

A síndrome mão-pé (SMP), ou eritrodisestesia palmo-palmar é uma reação cutânea tóxicaque ocorre com freqüência e constitui importante problema clínico. O desenvolvimento da SMP pode levar à interrupção do tratamento e, com freqüência, à redução da dose do quimioterápico. Mesmo quando não representa fator dose-limitante das drogas antineoplásicas, pode afetarseveramente a qualidade de vida do paciente oncológico e causar desconforto crônico bem comolimitação das atividades

diárias. Decorre da alta vulnerabilidade dos tecidos cutâneos à ação de drogas antineoplásicas e caracteriza-se por edema, dor, eritema e descamação de mãos e pés após a administração de drogas como capecitabine, fluorouracil, citarbine e doxorubicina[9] .

Diante da importância do conhecimento dos eventos adversos severos ocasionados por certos antineoplásicos, sentir-me motivada a desenvolver esse relato que tem como objetivo o de relatar uma experiência vivenciada numa paciente na unidade de internação de um hospital particular do estado de São Paulo, mostrando a importância de novas pesquisas e novas publicações a respeito de como conduzir e proporcionar qualidade de vida para pacientes em situações semelhantes.

2. DIRETRIZES METODOLÓGICAS

No momento o relato de experiência trata-se de paciente do sexo feminino, branca, professora e psicanalista internada no mês de agosto de 2020, portadora de carcinoma de mama com metástase hepática e pulmonar, deu entrada na rede hospitalar com toxicidade dermatológia sistêmica evidenciada por síndrome mão-pé, apresentava algia em membros superiores e inferiores, sendo suspenso o uso do antineoplásico pela equipe médica.

Durante internação em hospital particular de referência, na unidade oncológica do estado de São Paulo, paciente apresentava algia, eritema, edema, parestesia e descamação nas regiões palmar e plantar, em decorrência do uso de capecitabina, emocionalmente instável, com dificuldade de realizar cuidados corporais e atividades de vida diária, completamente dependente,passou a manifestar também mucosite de grande intensidade graduado com estágio 3, com dificuldade de deglutição, usando apenas dieta pastosa ou fria.

Inicialmente apresentava algia e eritema, devido à questão da dose cumulativa da quimioterapia utilizada, evoluindo com extrema dificuldade para deambular, imobilidade no leitoe restrição a cadeira higiênica, apreensiva em relação à condição exacerbada pela sintomatologia,ainda desenvolvia quadro de oligúria e descamação palmo plantar, com lesão por fricção sangrante, quadro álgico importante, edema, descamações, presença de vesículas comrompimento.

A intensidade do quadro álgico era avaliado pela escala de dor numérica de 0 a 10, sendo considerando 0 a inexistência de dor, e a 10 dor insuportável, máxima

sentida ou verbalizada pelapaciente, e verificada pela leitura facial por meio de gestos, ou lagrimas ou contato com os olhos.A princípio a paciente foi diagnosticada com SMP grau 2, em concordância com a terminologia comum para critérios de Eventos Adversos (CTCAE), após evolução de sintomas eagravamento da performa status, e das lesões, essa classificação foi evidenciada para Grau 3 de forma visivelmente de aspecto depreciativo da lesões sem melhora á terapêutica empregada.

Cotidianamente a enfermagem realizava a hidratação e curativo conforme a prescrição médica, utilizando a pomada creme diprogenta com aguacel e compressão com atadura na área lesionadas três vezes ao dia. Não houve nenhum tipo de remissão as lesões sangrantes. A equipe de enfermagem da unidade solicitou a avaliação da equipe de estomaterapia do hospital para nova conduta ou direcionamento terapêutico. Devido ao agravamento da condição da doença, a paciente apresentou confusão mental e desorientação severa em detrimento à encefalopatia hepática, havendo necessidade de iniciar sedação paliativa, até constatação de óbito.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A capecitabina pode gerar uma reação adversa de extrema importância conhecida como aSMP, que é caracterizada principalmente por apresentar parestesia, edema e eritema palmar e plantar. A SMP pode ocorrer em até 53% dos pacientes que realizam o tratamento com a capecitabina. Se não for devidamente tratada, pode evoluir para uma condição muito dolorosa e debilitante, causando grande desconforto e levando a uma piora na qualidade de vida do pacienteem tratamento com o fármaco [13].

Geralmente o primeiro sintoma da SMP é a sensação de formigamento nos pés e/ou mãosprogredindo para dor em cerca de três dias com ou sem desenvolvimento de eritema [11] , e neste relato de caso, a paciente apresenta a fase de grau 2 com evolução para grau 3. Os sintomas da síndrome passam a ser mais percebidos ao executar tarefas diárias e, mesmo não sendo uma reaçãoadversa que coloque a vida do paciente em risco, muitos relatam limitações severas que interferemdiretamente na qualidade de vida [11] .

Essa síndrome pode ser subdividida como, Grau 1 sendo descrita como entorpecimento, disestesia / parestesia, formigamento, inchaço sem dor ou eritema das mãos e / ou pés e / ou desconforto, o que não interrompe atividades normais.

Grau 2: Eritema doloroso e inchaço das mãos e / ou pés e / ou desconforto que afetam as atividades do paciente. Grau 3: Descamação úmida, ulceração, bolhas ou dor severa das mãos e / ou pés e / ou desconforto grave que faz com que o paciente não possa trabalhar ou realizar atividades da vida diária[12] .

Inúmeras estratégias de prevenção e/ou tratamento têm sido empregadas na tentativa de prevenir e/ou reduzir a incidência de síndrome mão-pé, que são essenciais para a manutenção da quimioterapia e o alcance dos melhores resultados [8].

Sua incidência é maior em pessoas do sexo feminino [6]. A severidade dos sintomas está relacionada à dose-cumulativa, tornando-se pior a cada novo ciclo da droga antineoplásica, mas podendo regredir espontaneamente durante os intervalos [3].

Desta forma é de extrema importância a avaliação, o olhar voltado ao paciente, não só da equipe de enfermagem, como multiprofissional, o diagnóstico, a prevenção e o tratamento, sempreestão voltado ao um devido acompanhamento e supervisão de uma equipe especializada em toxicidades e conhecimento, para um desfecho o mais rápido possível, para melhor proporcionar qualidade de vida ao paciente.

Estudos de baixo nível de evidência indicam que dimetil sulfóxido tópico, adesivo de nicotina, vitamina E oral e o agente citoprotetor amifosfotina podem ser úteis no tratamento e prevenção da SMP. Uma abordagem interessante é o uso profilático de adesivos tópicos de nicotina para se promover vaso constrição local, reduzindo assim à ação da capecitabina nas mãos e nos pés. A heparina tópica também pode ser benéfica no manejo ao reduzir a inflamação da pele e diminuir as interrupções e descontinuações do tratamento quimioterápico com inibidor de multiquinase[3] .

Segundo [9] O tratamento tópico com aloe vera foi bem sucedido, com melhora significativa da Integridade Tissular, propiciando completo alívio dos sintomas, fundamental melhoria da qualidade de vida, além de permitir rápido retorno da paciente ao tratamento quimioterápico, reduzindo assim os riscos de progressão de doença oncológica. O gel aquoso à base de tapioca também foi utilizado por ser um veículo farmacotécnico com propriedades que contribuem e facilita o carreamento do ativo aloe vera, tornando o meio mais propício para um tratamento efetivo e rápido.

Percebe-se importância do diagnóstico precoce da síndrome mão pé (SMP), para aqualidade de vida de pacientes oncológicos em uso de linhas de tratamento

que utiliza antineoplásicos com dose acumulativa que pode causar sintomas iniciais, é necessário um olhar diferenciado para não agravar ao nível de comprometer atividade de vida diária do paciente. A equipe multiprofissional necessita de conhecimento acerca da doença, das manifestações clínicas, tratamento e, principalmente das complicações para, assim, melhor atender esses indivíduos [14].

4. CONCLUSÃO

Em meio à experiência vivenciada na unidade de internação pode-se observar apartir de estudos o quanto é importante se diagnosticar inicialmente a SMP, para uma melhor abordagem multiprofissional, para um manejo de sintomas de forma rápida e precisa.

Os resultados encontrados nos estudos analisados ainda são muito imprecisos sobre a terapêutica a ser utilizada, é preciso que enfermeiras oncologistas tenham um direcionamento preciso tanto na anamenese e no exame físico, para melhor realizar o diagnostico e conduzir a equipe no tratamento adequado, e no suporte ao paciente e familiar nas orientações pertinentes.

Em contrapartida pode-se analisar a necessidade de novos ensaios clínicos, para melhor estabelecer uma linha de tratamento coesa e precisa, com comprovação cientifica de eficácia e prática desenvolvida para possibilidades de minimizar o sofrimento dos pacientes que desenvolvea SMP, induzida por quimioterápicos.

REFERÊNCIAS

1. Bernardes NB, *et al*. Câncer de Mama X Diagnóstico/Breast Cancer X Diagnosis.Id online revista multidisciplinar e de psicologia,2019: 13(44): 877-885.

2. Bispo Júnior W, Tomaz ACA, Vieira LFA, Silva PMX, Oliveira SMB, Lima MKS. Síndrome Mão-Pé Induzida Por Capecitabina: Relato de Caso. Cogitare Enferm. 2017 Jan/mar; 22(1): 01-04.

3. Costa JS, Silva GM, Kameo SY, Amorim BF, Oliveira Ramos MJ. Síndrome Mão-Pé Induzida por Quimioterapia: Abordagem Clínica e Epidemiológica de Pacientes com Câncer. Revista Brasileira de Cancerologia 2019; 65(2).

4. Gozzo TO, Panobianco MS, Clapis MJ, Almeida AM. Toxicidade dermatológica em mulheres com câncer de mama submetidas à quimioterapia. Rev Latino-Am Enferm. 2010; 18(4).

5. Guimarães RCR, Gonçalves RPF, Lima CA, Torres MR, Silva CSO. Ações de enfermagem frente às reações a quimioterápicos em pacientes oncológicos. J Res Fundam Care Online. 2015; 7(2): 2440-52.

6. Martins TL, Rodrigues AP, Pires JMD, et al. Reação adversa induzida por capecitabina:a importância da farmacovigilância. Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde, 2013, 4: 24-26.

7. Ohl ICB, Ohl RIB, Chavaglia SRR, Goldman RE. Ações públicas para o controle do câncerde mama no Brasil: revisão integrativa. Rev Bras Enferm, 2016; 69(4): 793-803.

8. Pereira PP, Pedroso RS, Ribeiro MA. Identificação, Prevenção e Tratamento da SíndromeMão-Pé Induzida por Quimioterapia: Revisão Sistemática. Revista Brasileira de Cancerologia 2019; 65(4).

9. Simão DAS, Lima EDRP, Souza RS, Vitervo FT, Fernandes AG. Síndrome mão-pé induzida por quimioterapia: relato de um caso. Rev Bras Enferm. 2012; 65(2): 374-8.

10. Silva SR, Andrade MA. Administração de quimioterápicos: uma proposta de protocolo deenfermagem. Rev Bras Enferm. 2007; 60(3): 331-5.

11. Amaral LS, reação adversa síndrome mão-pé em uso Dos Antineoplásicos Orais Capecitabina E Sorafenibe: Caracterização Dos Pacientes, Prevalência E Concentração Plasmática. repositorio.unicamp.br.- 2018.

12. Michel TUS, Ureia Para Prevenção Da Eritrodisestesia Palmo-Plantar Em Pacientes Submetidos À Quimioterapia: revisão sistemática bdm.unb.br, 2017.

13. FERNANDES, Carolina De Lima et al. PERFIL DOS PACIENTES EM TRATAMENTOQUIMIOTERÁPICO COM CAPECITABINA NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SANTA MARIA/RS. In: 6º Congresso Internacional em Saúde. 2019.

14. TAVARES, Mariana Bezerra *et al*. Caracterização das reações adversas a quimioterápicosem um hospital filantrópico. Braz. J. Hea. Rev., 2020.

CAPÍTULO 21

ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON: REVISÃO DE LITERATURA

Cryslller Blenda de Souza Custódio
Superior Incompleto
Instituição de atuação atual: Centro Universitário Aparício Carvalho - UNIFIMCA
Endereço: Rua Anari, 5358, Bairro Floresta; Cond. Vita Bella, Ap. 104, Bloco 02
E-mail: crysllerblenda@gmail.com

Mayumi Cavalcante Hashiguchi
Superior Incompleto
Instituição de atuação atual: Centro Universitário São Lucas - UNISL
Endereço: Capitão Antônio Justino Falleiros, 503, Centro
E-mail: mayhashiguchi@gmail.com

Juliana Jeanne Vieira de Carvalho
Superior Incompleto
Instituição de atuação atual: Centro Universitário São Lucas - UNISL
Endereço: Avenida Campos Sales, 1007, Areal, CEP: 76.804-321.
E-mail: julianajvcarvalho@gmail.com

Franciele França Tenani
Superior Incompleto
Instituição de atuação atual: Centro Universitário São Lucas - UNISL
Endereço: Rua Francisco Dias, 3238, Tiradentes, Porto Velho RO, 76824524
E-mail: ftenani@gmail.com

Larissa Rodrigues Assunção
Médica, neurocientista pela Duke University
Instituição de atuação atual: Hospital de Campanha do Estado de Rondônia
Endereço: Rua Mário Quintana 4462, Alphaville - Porto Velho, Rondônia
E-mail: laryra.LR@gmail.com

Lucas Eloy Siqueira
Superior Incompleto
Instituição de atuação atual: Centro universitário São Lucas - UNISL
Endereço: Rua três e meio, 717, cohab
E-mail: lcseloys@gmail.com

Brenda Rockfeller Freitas de Oliveira
Superior Incompleto
Instituição de atuação atual: Centro Universitário São Lucas - UNISL
Endereço: Rua João Paulo I - 2400, Residencial Riviera, quadra 3, casa 16. Bairro: Novo Horizonte
E-mail: brendaarockfeller@gmail.com

RESUMO: A doença de Parkinson é considerada um distúrbio neurológico do sistema nervoso central, possuindo um caráter crônico e progressivo. A estimulação cerebral

profunda (ECP), é um procedimento cirúrgico pouco invasivo, atualmente, muito utilizado na doença de Parkinson comouma alternativa terapêutica eficaz e segura, com melhora expressiva na sintomatologia da doença.A ECP é realizada através da colocação de elétrodos em regiões profundas do cérebro de modo aque a estimulação elétrica alcance estás regiões. Está, tem demonstrado um aumento significativona flexibilidade cognitiva e na otimização do tratamento em casos severos.

PALAVRAS CHAVE: Doença de Parkinson, Doenças neurodegenerativas, Estimulação cerebral profunda, Neurocirurgia.

ABSTRACT: Parkinson's disease is considered a neurological disorder of the central nervous system, having a chronic and progressive character. Deep brain stimulation (DSC) is a low invasive surgical procedure, currently widely used in Parkinson's disease as an effective and safe therapeutic alternative, with significant improvement in the symptoms of the disease. ECP is performed by placing electrodes in deep regions of the brain so that the electrical stimulation reaches your regions. It is, has demonstrated a significant increase in cognitive flexibility and optimization of treatment in severe cases.

KEY WORDS: Parkinson's disease, Neurodegenerative diseases, Deep brain stimulation, Neurosurgery.

1. INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) caracteriza-se como distúrbio neurológico crônico e progressivo dos núcleos da base, envolvendo a degeneração de neurônios da camada ventral da parte compacta da substância negra e do lócus ceruleus. Consequentemente, há diminuição da produção de dopamina, levando às manifestações características da doença, principalmente motoras. A estimulação cerebral profunda (ECP) é uma terapêutica desenvolvida nos anos 80, baseada na aplicação constante ou intermitente de corrente elétrica de baixa intensidade e alta frequência em estruturas nervosas profundas do encéfalo - núcleos e feixes. Assim, interfere diretamente na sua neuromodulação, amenizando sintomas de patologias do sistema nervoso central, como a DP, Síndrome de Gilles de la Tourette, dor crônica e, mais recentemente, determinadas Epilepsias. Nesse contexto, pesquisas apontam que a ECP tem sido uma das principais estratégias terapêuticas com melhora considerável das manifestações, além de retratar melhor entendimento dos mecanismos da doença.

2. OBJETIVO

Analisar a eficácia da estimulação cerebral profunda no tratamento do Parkinson

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Foram selecionados e revisados artigos publicados entre os anos de 1990 a 2019, nos idiomas inglês e português, através das plataformas Google Scholar, PubMed e Scielo, a partir dos descritores "doença de Parkinson"; "doenças neurodegenerativas" e "estimulação cerebral profunda".

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como os sintomas da DP relacionam-se à redução da ativação de áreas como córtex motor primário, substância nigrans e globo pálido, a ECP constitui boa alternativa terapêutica, pouco invasiva e com melhora expressiva dos sintomas. Acredita-se que a ECP funciona como a ablação, inibindo a atividade do Núcleo Subtalâmico (NST) ou do Globo Pálido Interno (GPI), sendo eficaztambém pelo efeito liberador de neurotransmissores no estriado, substância negra, pars reticulada, pars compacta e núcleo pedúnculo pontino. A neuroestimulação por eletrodos modula

frequências endógenas, superando limitações físicas e psicológicas de outros procedimentos. Além da diminuição dos déficits cognitivos, a ECP aumenta a flexibilidade cognitiva e otimiza o tratamento em casos severos. Em estudo comparativo com idosos, 60 implantaram em NST e 61 em GPI. Ambas demonstraram ganho de pontuação em escores sociais e ocupacionais, com variação de 50-81 %. Em 2002, estudos da técnica apontaram melhora de 85 % dos tremores, 65 % das acinesias, 70 % da rigidez de marcha e 55 % da instabilidade axial. Em 2019, com avanços práticose de forma randomizada, verificou-se risco de eventos adversos graves como limitações de movimento pós-procedimento, elevação dos suicídios e óbitos por infecção.

5. CONCLUSÃO

Resultados da revisão analítica apontaram a estimulação cerebral profunda como uma opção terapêutica eficaz e segura, com ótimos resultados e, por isso, houve significativa quantidade de procedimentos até o momento. Entretanto, não são indicados a todos os pacientes e limitam-se a centros especializados. Para obter sucesso, é imprescindível selecionar adequadamente os pacientes e a precisão na determinação do alvo e nos ajustes pós-operatórios, permitindo redução progressiva das doses de L-Dopa em até 50 %. Vale salientar que a ECP não proporciona a cura ou retardo da progressão da Doença de Parkinson, e sim melhoria na qualidade de vida através do controle dos sintomas, principalmente naqueles cujo medicamento não surtiu efeito.

REFERENCIAS

GONÇALVES, L. H. T.; ALVAREZ, A. M.; ARRUDA, M. C.; Pacientes portadores da doença de Parkinson: significado de suas vivências. Acta Paulista de Enfermagem. Vol.20, n.1, São Paulo,Jan/mar. 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-21002007000100011&script=sci_arttext&tlng=pt>. Acesso em 27 jul. 2020.

BERNARDO, W. M.; RUBIRA, C.; SILVINATO, A. Deep brain stimulation in parkinson disease. Revista da Associação Médica Brasileira. Vol. 65, n. 4, São Paulo, apr. 2019. Disponívelem: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302019000400541#B6> Acesso em 27 jul. 2020.

NASSER, J. A.; FALAVIGNA, A.; ALAMINOS, A.; BONATELLI, A.; FERRAZ, F.Deep brain stimulation of subthalamic nucleous in Parkinson's disease. Arquivos de neuropsiquiatria. Vol. 60,n.1, pp. 86-90, São Paulo, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11965414/> Acesso em 27 jul. 2020.

NASSER, J. A.; FALAVIGNA, A. ALAMINOS, A.; BONATELLI, A.; FERRAZ, F. Estimulação cerebral profunda no núcleo subtalâmico para a doença de Parkinson. Arquivos de neuropsiquiatria. Vol. 60, n. 1, São Paulo, mar. 2002. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2002000100015> Acessoem 27 jul. 2020.

PARÉ, D.; CURRO'DOSSI, R.; STERIADE, M. Neuronal basis of the parkinsonian resting tremor: A hypothesis and its implications for treatment. Neuroscience. Vol. 35, n. 2, pp. 217-226, 1990. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/030645229090077H> Acesso em 27 jul. 2020.

DE SAMPAIO, F. I.; XAVIER, C. Estimulação Cerebral Profunda: Abordagem na Doença de Parkinson. 2015. 39 f. Dissertação (Mestrado em Medicina) - Universidade da Beira Interior, Covilhã. Disponível em: <https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/5123/1/4049_7835.pdf> Acesso em 27 jul. 2020.

CAPÍTULO 22

UNCOMMON PRESENTATIONS OF ANGIOFIBROMA IN SINONASAL TRACT: A TWO-CASEREPORT

Luísa Corrêa Janaú
Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza, Universidade Federal Pará, Departamento deOtorrinolaringologia
Endereço: Rua Augusto Corrêa, 01 - Guamá, Belém - PA, Brasil, 66075-110
E-mail:luisajanau@gmail.com

Regiane Matos Batista
Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza, Universidade Federal Pará, Departamento deOtorrinolaringologia
Endereço: Rua Augusto Corrêa, 01 - Guamá, Belém - PA, Brasil, 66075-110
E-mail:regiane34matos@gmail.com

Ana Larisse Godim Barbosa
Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza, Universidade Federal Pará, Departamento deOtorrinolaringologia
Endereço: Rua Augusto Corrêa, 01 - Guamá, Belém - PA, Brasil, 66075-110
E-mail:analarisse@gmail.com

Luigi Ferreira e Silva
Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza, Universidade Federal Pará, Departamento deOtorrinolaringologia
Endereço: Rua Augusto Corrêa, 01 - Guamá, Belém - PA, Brasil, 66075-110
E-mail:luigisilva1@gmail.com

Leonardo Mendes Acatauassu Nunes
Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço
Endereço: Rua Sena Madureira, 1500 - Vila Clementino, São Paulo/SP, Brasil, 04021-001
E-mail:leoacatauassu@gmail.com

Diego Gadelha Vaz
Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza, Universidade Federal Pará, Departamento de Otorrinolaringologia
Endereço: Rua Augusto Corrêa, 01 - Guamá, Belém - PA, Brasil, 66075-110
E-mail:dgvaz1@yahoo.com.br

ABSTRACT: Juvenile nasopharyngeal angiofibroma (JNA) are rare, histologically benign, but locally aggressive, vascular tumors of the nasopharynx that affects predominantly male adolescents, its origins from other sites is denominated extranasopharyngeal angiofibroma (ENPA), which is an even rarer entity afflicting more females and young adults, representing a diagnostic and therapeutic challenge to rhinologists. In this report we present 2 cases of similar clinical presentation, with unilateral nasal obstruction and previous episodes of nasal bleeding. One patientis a 14-year-old male with a soft-tissue mass occupying nasopharynx, middle meatus, and

right nasal cavity. The second patient is a 12-year-old male with a soft-tissue lesion rising from right sphenoid sinus and obliterating right nasal cavity, obstructing ipsilateral maxillary sinus, ethmoidal cells, and frontal sinus. Both patients underwent complete endoscopic excision of the lesions, the first one recurred on sphenoid sinus and the second showed no recurrence after 2 yearsof post-operative follow-up. The unusual sites and presentations make these rare cases and thus worth of reporting.

KEYWORDS: Juvenile nasopharyngeal angiofibroma, JNA, extranasopharyngeal angiofibroma,ENPA, endoscopic surgery.

RESUMO: O angiofibroma nasofaríngeo juvenil (JNA) é raro, histologicamente benigno, mas localmente agressivo, os tumores vasculares da nasofaringe que afectam predominantemente adolescentes dosexo masculino, as suas origens são denominadas angiofibroma extranasofaríngeo (ENPA), que éuma entidade ainda mais rara que aflige mais mulheres e adultos jovens, representando um desafiodiagnóstico e terapêutico para os rinologistas. Neste relatório, apresentamos 2 casos de apresentação clínica semelhante, com obstrução nasal unilateral e episódios anteriores de hemorragia nasal. Um paciente é um homem de 14 anos com uma massa de tecido mole que ocupaa nasofaringe, o meato médio, e a cavidade nasal direita. O segundo paciente é um homem de 12 anos de idade com uma lesão de tecido mole que se eleva do seio esfenoidal direito e oblitera a cavidade nasal direita, obstruindo o seio maxilar ipsilateral, células etmoidais, e o seio frontal. Ambos os pacientes foram submetidos a excisão endoscópica completa das lesões, a primeira recidiva no seio esfenoidal e a segunda não mostrou recidiva após 2 anos de seguimento pós-operatório. Os sítios e apresentações pouco usuais tornam estes casos raros e, portanto, dignos deserem relatados.

PALAVRAS-CHAVE: Angiofibroma nasofaríngeo juvenil, JNA, angiofibroma extranasofaríngeo, ENPA, cirurgia endoscópica.

1. INTRODUCTION

Juvenile nasopharyngeal angiofibroma (JNA) is a rare, benign, locally aggressive, vascular tumor affecting predominantly male adolescents which usually originates from the posterior lateral wall of the nasopharynx. Its occurrence outside the nasopharynx is denominated extranasopharyngeal angiofibroma (ENPA) whose incidence is even lower, with few sporadic cases reported in the literature[1,2]. The gold standard treatment method is the surgical excision of the tumor[3].

The most common site of ENPA reported in literature is the maxillary sinus[4], although angiofibromas can occur anywhere in the mucosa of the upper respiratory tract. The clinical presentation of ENPA can be extremely variable however it often has epistaxis as primary symptoms[5]. The etiology of the ENPA is still unclear. Unlike JNA, its occurrence is more often in female young adults[6], with few cases reported in children[7].

Nasal polyps can be considered differential diagnosis for JNA and ENPA. Sphenochoanal polyp are rare benign tumors which originates from sphenoid sinus and expands through the choana into the nasopharynx. Its occurrence is more common in children and adolescents[8,9].

Thus, the aim of this study is to report a case of JNA expanding to sphenoid sinus and a case of ENPA originating from right sphenoid sinus, both are differential diagnosis of nasal polyps.

2. CASE REPORT

Case 1

A fourteen-year-old male with clinical history of snoring, mouth breathing, sneezing, nasal itching, nasal obstruction, and impaired sleep quality. In addition to such complaints, there was also a previous episode of bilateral moderate epistaxis, requiring assistance in the emergency department, but without need for blood transfusion.

On nasal endoscopy, enlarged inferior nasal turbinates, moderate septum deviation in areas II and III of Cottle of left nasal fossa (LNF) and an irregular mass occupying the posterior region, originating from contralateral nasal fossa were observed. In the right nasal fossa (RNF), a smooth, whitish-colored mucous mass was found between middle turbinate and superior septum, occupying the middle and posterior portion of right middle meatus, originating from nasal roof and extending to

nasal floor.

Computed tomography (CT) scan of the nose and paranasal sinuses showed slight mucousthickening in left maxillary sinus and right ethmoidal cells, partial filling of right sphenoid sinus and a soft-tissue density material occupying nasopharynx, middle meatus and posterior half of RNF. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) of the nose and paranasal sinuses showed a solid expansive lesion with a polypoid aspect centered in the posterior portion of middle and inferior right nasal meatus, extending to right sphenoid sinus, nasopharynx and oropharynx. Its dimensions were 5,7 x 3.3 x 3.7 cm, with heterogeneous content, showing high and intermediate signal in the T1 and T2 weighted sequences, respectively (Figure 1). There was also no evidence that the tumor originated from pterygopalatine fossa. After these findings, the initial diagnostic hypotheses were sphenochoanal polyp and ENPA.

Two months after the MRI, the patient underwent a total excision of the nasopharyngeal mass, with significant intraoperative nasal bleeding, however blood transfusion was not required.The tumor was extracted on from the sphenoid sinus with right sphenoidotomy. In immediate postoperative period, the patient presented a small amount of drainage of clear and bloody nasal discharge, showing improvement in previous symptoms and thus progressing satisfactorily.

Histopathological examination demonstrated a highly vascularized neoplasm, with collagenized hypocellular areas and star-shaped cells without atypia. Such findings were consistent with nasopharyngeal angiofibroma (Figure 2).

After 1 year of follow-up, no recurrence of ENPA was detected. Also, no nasal complaintsnor sleep disorders were further reported. After 6 months, nasal endoscopy revealed patency of right sphenoid sinus ostium with irregularly shaped mucosa at its edges. After 2 years of post- operative follow-up, new CT scan of nose and paranasal sinuses showed a 30mm soft tissue density lesion in the sphenoid sinus, with obliteration of right sphenoethmoidal recess (Figure 3) and enlargement of the right pterygopalatine fossa.

The final diagnosis proposed for the case was JNA, with sphenoid sinus involvement.

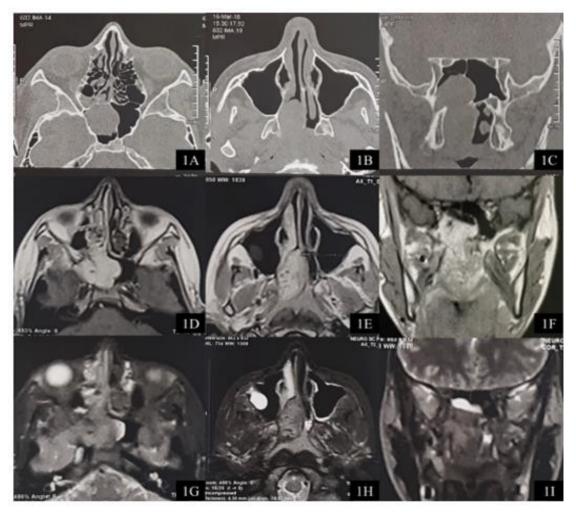
Figure 1 – Nasopharyngeal angiofibroma. Preoperative computed tomography scans in bone window ((1A-1B) axial, (1C): coronal) showing a well-defined soft-tissue density material occupying nasopharynx, middle meatus, and posterior half of right nasal cavity. MRI scans ((1D and 1E) T1 weighted axial; (1F) T1 weighted coronal; (1G and 1F) T2 weighted axial; (1I) T2 weighted coronal) showing a solid expansive lesion centered in the posterior portion of middle and inferior right nasal meatus, extending to right sphenoid cells, nasopharynx, and oropharynx with heterogeneous content, showing high and intermediate signal in the weighted sequences in T1 and T2, respectively.

Source: The Authors.

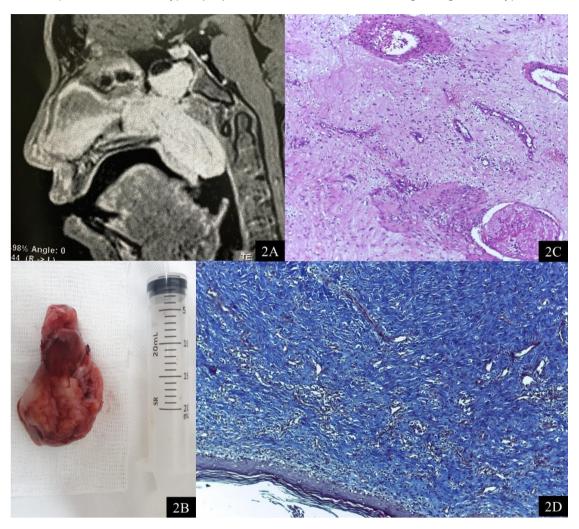
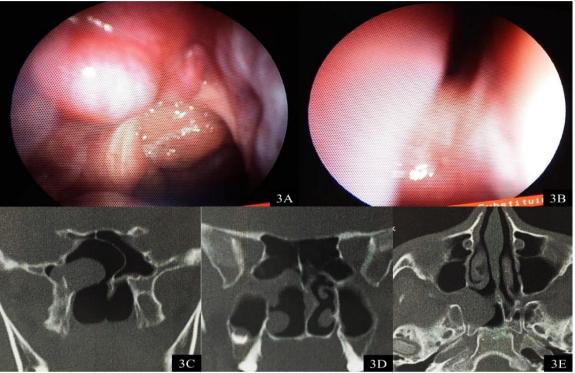
Figure 2 – Nasopharyngeal angiofibroma. (2A) Pre-operative contrast-enhanced, T1-weighted magnetic resonance imaging on sagittal section showing a capitating mass occupying sphenoid sinus, nasopharynx, middle meatus, and nasal cavity. Pathological features: (2B) macroscopic aspect of the lesion soon after endoscopic excision; (2C) H&Estain section showing highly vascularized lesion with star-shaped cells without atypia; (2D) Trichrome stain section showing collagenized hypocellular stroma.

Source: The Authors.

Figure 3 – Nasopharyngeal angiofibroma. (3A-3B) Nasal endoscopy showing non-friable exophytic lesion with hyperemic mucous cover, posterior to right middle turbinate, emerging from sphenoid rostrum on the right and obstruction of superior nasal meatus without visualization of superior nasal concha. Post-operative CT scan of the paranasal sinuses in bone window: (3C) coronal section showing soft tissue density lesion entering the right sphenoidsinus; (3D) coronal section with the same lesion also affecting right maxillary sinus and invading inferior orbital fissure; (3E) axial section showing enlargement of pterygopalatine fossa and sphenopalatine foramen by the lesion, entering sphenoid sinus.

Source: The Authors.

Case 2

A twelve-year-old male patient referenced to our hospital with history of persistent nasal obstruction of the RNF for 12 months, associated with massive ipsilateral nasal bleeding, requiringhospitalization with need for blood transfusion. The patient also referred pharyngeal discomfort, dysphagia, and ipsilateral hearing loss as associated symptoms. Rhinoscopy showed a fibrous, violaceous, and erythematous lesion, surrounded by hematic crusts, occupying RNF. Oroscopy demonstrated a lesion of fibrous aspect, projecting from soft palate into the oropharynx. Nasal endoscopy exam showed a friable lesion occupying the entire extension of common meatus with externalization from RNF. CT scan of nose and paranasal sinuses showed expansive process arising from right sphenoid sinus, obliterating nasal septum and RNF, protruding to the cavum through right choana, obstructing right maxillary sinus, ethmoidal cells, and frontal sinus, also obliterating the ipsilateral ostiomeatal complex and sphenoethmoidal recess. No evidence of abnormal findings on pterygopalatine

fossa (Figure 4).

Concluding preoperative step, the primary diagnostic hypothesis was sphenocoanal polyp,with inverted papilloma as differential diagnosis.

The lesion was submitted to endoscopic excision, with massive bleeding and need for stabilization in intensive care unit with transfusion of 01 unit of packed red blood cells. The patientwas discharged after 04 days and went through postoperative period without complaints or furtherbleeding. Histopathological exam showed a well-defined lesion in some areas by a thin squamous epithelium with its interior consisting predominantly of intertwined arterioles and capillaries without epithelial atypia and a typical mature fibroblastic tissue, thus suggesting an angiofibroma(Figure 5).

After one year of post-operative follow-up, new CT showed no signs of primary or recurrent lesions at sinonasal tract. The final diagnosis proposed for the case was ENPA originating from right sphenoid sinus.

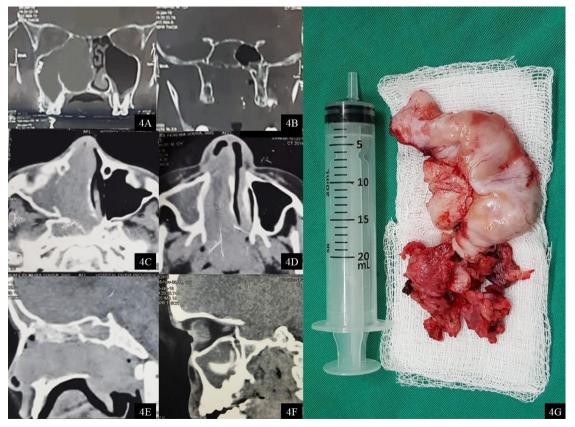
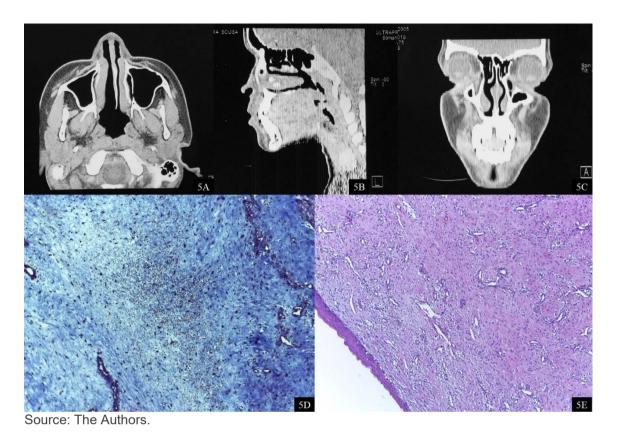
Figure 4 – A case of extranasopharyngeal angiofibroma. Pre-operative CT scan of nose and paranasal sinuses: (4A and 4B) coronal section showing expansive soft tissue density mass arising from right sphenoid sinus occupying maxillary sinus spaces and enlarging ipsilateral ostiomeatal complex; (4C - 4D) axial and (4E) sagittal sections showing the lesion obliterating right nasal septum and right nasal cavity, and protruding to cavum through right choana. Note thickening of right maxillary sinus walls, erosion of its medial wall, and preservation of anatomic limitsof pterygopalatine fossa.

Source: The Authors.

Figure 5 - A case of extranasopharyngeal angiofibroma. Pre-operative CT scan of nose and paranasal sinuses: (5A) axial (5B) sagittal and (5C) coronal sections showing no tumors at sinonasal topography and normal anatomical aspects of the pterygopalatine fossa. Pathological features: (5D) Trichrome stain section showing fibrous stroma; (5E)H&E stain section showing non-keratinized squamous epithelium delimiting the lesion, which consists predominantlyof arteriolar and capillary vessels, without atypical cells.

Source: The Authors.

3. DISCUSSION

JNA are rare benign, but locally aggressive, high vascularized tumors, which can lead tospontaneous bleeding or massive hemorrhage. The cases happen almost exclusively in male adolescents, probably due to androngen dependence, and account for less than 1 % of all head and neck neoplasms. Its most common symptoms are nasal obstruction, recurrent epistaxis, facialswelling and hyposmia. Our cases showed these symptoms. It can affect adjacent soft tissue,cartilage and bone and may generate complications due to invasion of orbit and cranial base[10–12].

Clinic presentation of the patient in case 1 was highly suggestive of JNA, in addition, his age and gender agree with the epidemiology described in the literature. However, when JNA originates from outside the nasopharynx it is denominated extranasopharyngeal angiofibroma (ENPA) whose presentation is more common in young adults and females and can originate fromvarious sites, although its most often one is the maxillary sinus[2,6]. These tumors are less vascularized and less aggressive

than JNA[13]. The image findings of both cases turned a more complicated diagnosis conclusion, capable to confuse even experienced surgeons. Surgical excision was encouraged during preoperative period due to absence of invasion to orbit or pterygopalatine fossa, and also no neurocranial complications.

ENPA can produce a variety of symptoms depending on its location on the sinonasal tract. Patient from case 2 reported persistent unilateral nasal obstruction and oropharyngeal discomfort due to lesion expansion to oropharynx. The massive epistaxis episode appeared due to its expansion to nasal cavity. In view of its imaging and intraoperative findings, the diagnosis of ENPA of sphenoid sinus was proposed, which are extremely rare, with very few cases reported on literature[14].

Current literature proposes that surgical excision of the mass is the treatment of choice for JNA and ENPA with low post-operative recurrence rates[15]. However, surgical approach to the lesion must depend the surgeon experience as well as extent of the lesion and clinical condition of the patient.

In both cases we performed endoscopic resection, because it is a lesser invasive procedure with lower morbidity than open approaches and also enables the radical removal[15,16].

Our cases bring to medical literature the difference between a JNA and an ENPA cases, with crucial surveillance in late postoperative control.

4. CONCLUSION

Angiofibroma should always be considered as differential diagnosis in cases of tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses. In some cases, there will be unusual behaviors of the tumors, representing a diagnostic and therapeutic challenge to rhinologists. In case of unusual sites of origin of these neoplasms, ENPA must also be considered due to possible severe bleeding during the intraoperative period with need for blood transfusion.

Since ENPA is a less vascularized tumor, with different epidemiology from JNA, that originates from a variety of sites, it should be considered as a separated clinical entity.

DECLARATIONS ACKNOWLEDGES

This study was conducted at the otorhinolaryngology department of the University Hospital Bettina Ferro de Souza (UHBFS) and we thank all our colleagues and staff for their support.

REFERENCES

1. Sarpa, J. R. & Novelly, N. J. Extranasopharyngeal Angiofibroma. *Otolaryngol. Neck Surg.* 101, 693–697 (1989).

2. Huang, R. Y., Damrose, E. J., Blackwell, K. E., Cohen, A. N. & Calcaterra, T. C. Extranasopharyngeal angiofibroma. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 56, 59–64 (2000).

3. Yenigun, A., Aksoy, F., Vural, O. & Ozturan, O. Angiofibroma Localized in the Sphenoid Sinus. *Case Rep. Otolaryngol.* 2017, 4287293 (2017).

4. Goud, S., Swapna, T., Bindu3, H. & Shylaja, S. R. G. Extra Nasopharyngeal Angiofibroma Simulating a Mucocele: A New Location for the Rare Entity. *J. Clin. DIAGNOSTIC Res.* 11, ZD28 (2017).

5. Windfuhr, J. P. & Vent, J. Extranasopharyngeal angiofibroma revisited. *Clin. Otolaryngol.* 43, 199–222 (2018).

6. Windfuhr, J. P. & Remmert, S. Extranasopharyngeal angiofibroma: Etiology, incidence and management. *Acta Oto-Laryngologica* vol. 124 880–889 (2004).

7. Lerra, S., Nazir, T., Khan, N., Qadri, M. S. & Dar, N. H. A case of extranasopharyngeal angiofibroma of the ethmoid sinus: A distinct clinical entity at an unusual site. *Ear, Nose Throat J.* 91, (2012).

8. Kesarwani, A. Sphenochoanal Polyp: A Rare Entity with Review of Literature. *J. Otolaryngol. Res.* 8, (2017).

9. Al Okbi, H., Jain, R. & Al-Abri, R. Sphenochoanal polyp - Surgical review. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. Extra* 5, 99–101 (2010).

10. S, A., C, N., S, P. & SS, D. Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma: A Case Report. *J. Clin. DIAGNOSTIC Res.* 11, (2017).

11. Valkov, A., Duhlenski, B. & Tsvetanova, K. Modern Approach to Juvenile NasopharyngealAngiofibroma: A Literature Review. *Int. J. Sci. Res.* 5, 2319–7064 (2013).

12. Liu, Z. *et al.* Hormonal receptors and vascular endothelial growth factor in juvenile nasopharyngealangiofibroma: Immunohistochemical and tissue microarray analysis. *Acta Otolaryngol.* 135, 51–57 (2015).

13. Szymańska, A., Szymański, M., Morshed, K., Czekajska-Chehab, E. & Szczerbo-Trojanowska, M.Extranasopharyngeal angiofibroma: Clinical and radiological presentation. *Eur. Arch. Oto-Rhino- Laryngology* 270, 655–660 (2013).

14. Karthikeyan, P. Extra nasopharyngeal angiofibroma of the sphenoid sinus. 6, 8–13 (2014).

15. Singhal, S. K., Gupta, N., Verma, H., Dass, A. & Kaur, A. Extranasopharyngeal angiofibroma:Report of two cases. *Egypt. J. Ear, Nose, Throat Allied Sci.* 15, 73–76 (2014).

16. Lund, V. J. *et al.* European position paper on endoscopic management of tumours of the nose,paranasal sinuses and skull base. *Rhinol. Suppl.* 22, 1–143 (2010).

CAPÍTULO 23

ANÁLISE DOS IMPACTOS DA COVID-19 NO TRANSPLANTE HEPÁTICO

Natalia Brito Feu
Acadêmica do Curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdiade Vitória (EMESCAM)
Instituição: Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM
Endereço: Av. Nossa Senhora da Penha, 2190, Santa Luíza – Vitória/ES. CEP: 29045-402
E-mail: feunatalia@gmail.com

Júlia Antunes Rizzo Bicalho
Acadêmica do Curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdiade Vitória (EMESCAM)
Instituição: Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM
Endereço: Avenida Nossa Senhora da Penha, 2190, Santa Luíza - Vitória – ES. CEP: 29045-402
E-mail: antunesrb.julia@gmail.com

Eliane Ribas Tameirão da Silva
Acadêmica do Curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdiade Vitória (EMESCAM)
Instituição: Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM
Endereço: Av. Nossa Senhora da Penha, 2190, Santa Luíza, Vitória/ES. CEP: 29045-402
E-mail: elianeribas@me.com

Matheus Dias Caprini
Acadêmico do Curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdiade Vitória (EMESCAM)
Instituição: Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM
Endereço: Avenida Nossa Senhora da Penha, 2190, Santa Luíza - Vitória – ES. CEP: 29045-402
E-mail: md.caprini@gmail.com

Mariana Poltronieri Pacheco
Doutorado em Ciências em Gastroenterologia pela FMUSP-SP em andamento
Especialista em Hepatologia (FMUSP-SP)
Professora de Semiologia e Gastroenterologia da EMESCAM
Instituição: Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM
Endereço: Avenida Nossa Senhora da Penha, 2190, Santa Luíza - Vitória – ES. CEP: 29045-402
E-mail: mariana.pacheco@emescam.br

RESUMO: Introdução: O transplante hepático é o tratamento de escolha para pacientes com algumas hepatopatias. Apesar da imunossupressão a que são submetidos os receptores de órgãos sólidos representar importante fator de risco para infecções de etiologia viral, a COVID-19 apresentou evolução discrepante nestes pacientes. A pandemia causada pelo novo coronavírus teve grande impacto nos transplantes de órgãos sólidos de modo global, e não se restringiu apenas a aspectos de doadores ou destinatários, mas também à disponibilidade de recursos da saúde, uma vez que ossistemas encontraram-se saturados para manejo dos pacientes com COVID-19. Objetivo: Avaliar,de forma narrativa, os principais impactos da pandemia da COVID-19 sobre os transplantes hepáticos, a nível nacional e global, discutindo desde o atual cenário dos transplantes de fígado até o quadro clínico e manejo dos pacientes transplantados infectados pelo SARS-CoV-2. Métodos: Estudo não experimental, descritivo, do tipo revisão bibliográfica narrativa. Discussão:Observou-se reduções drásticas dos transplantes de doadores cadavéricos na França e nos EstadosUnidos, correspondendo a 90,6 % e 51,1 % respectivamente. O Brasil teve redução de 7,9 %. O quadro clínico da COVID-19 em pacientes pós-transplante hepático ocorre de modo semelhante àpopulação geral. No que diz respeito ao índice de mortalidade, a taxa entre os transplantados ficouem torno de 4,8 %, dado que corresponde ao índice observado na população em geral. Supõe-se que a gravidade da COVID-19 está associada a um estado hiper inflamatório, e portanto, a terapia imunos supressora poderia apresentar benefícios na evolução do quadro. No que diz respeito ao manejo desses pacientes, o principal desafio encontrado é a manutenção dos imunossupressores, que devem ser mantida em casos leves e possivelmente reduzidos a partir de casos moderados. As recomendações das Sociedades de Transplantes e dos guidelines sugerem que há segurança na realização do transplante hepático durante a pandemia da COVID-19, sendo discutidos riscos e benefícios em cada equipe. Conclusão: Conclui-se que as informações ainda se mostram insuficientes e há necessidade de mais estudos a respeito do tema para direcionar de forma mais efetiva as decisões relacionadas ao risco-benefício da realização do transplante hepático diante do atual cenário e padronizar o manejo adequado desses pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: Transplante hepático, COVID-19, Imunossupressores, Revisão bibliográfica.

ABSTRACT: Introduction: Liver transplantation is the choice of treatment for patients with some liver diseases.Despite the fact that the immunosuppression following the organ transplant may represent an important risk factor for viral infections, COVID-19 showed a heterogeneous evolution in these patients. The pandemic caused by the new coronavirus had a significant impact on solid organ transplants globally, a fact that was not restricted solely on aspects of donors or recipients, but also by the availability of health resources, since the systems were saturated by the management of patients with COVID-19. Objective: To discuss in a narrative review the main impacts of COVID-19 pandemic on liver transplants, nationally and globally, enrolling the current scenario of liver transplant and the clinical conditions and management of transplant recipients infected by SARS-CoV-2. Methods: Non-experimental, descriptive and narrative bibliographic review. Discussion: Drastic reductions in transplants from deceased donors were observed in France and the United States, corresponding to 90.6% and 51.1 % respectively. Brazil had a 7.9 % reduction. The clinical presentations of COVID-19 in post-liver transplant patients occur similarly to the general population. Regarding

the mortality rate, the rate among transplant recipients was around 4.8 %, also similar to the rate observed in the general population. It is assumed that the severity ofCOVID-19 is associated with a cytokine storm, and therefore, immunosuppressive therapy couldhave benefits on the evolution of the disease. Concerning the management of these patients, the main challenge relies on the maintenance of the immunosuppressants, which should be maintained in almost all mild cases and possibly reduced in moderate and severe cases. The recommendationsof the Transplantation Societies and the guidelines suggest that there is a safe way to perform liver transplantation during the COVID-19 pandemic, and the risks and benefits should be discussed byeach team. Conclusion: It is possible to conclude that the data are still insufficient and there is need for further studies on the subject to effectively direct decisions related to the risks and benefits of performing liver transplantation in the current scenario and also standardize the propermanagement of these patients.

KEYWORDS: Liver transplantation, COVID-19, Immunosuppressants drugs, Bibliographic review.

1. INTRODUÇÃO

A pandemia causada pelo novo coronavírus é uma emergência de saúde pública. O vírus, denominado SARS-CoV-2, é extremamente contagioso e em alguns casos pode levar a doença com rápida progressão para síndrome respiratória aguda grave (SARS).[1] O primeiro caso reportado ocorreu em Wuhan, na China, em dezembro de 2019 e, em março de 2020, com a propagação da epidemia, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou o estado de pandemia.[2] É observado que a faixa etária acima de 60 anos e a presença de comorbidades, comodiabetes, hipertensão arterial, obesidade, doenças cardíacas e pulmonares, constituem fatores de risco para mortalidade nos pacientes infectados pelo vírus.[3] Desde o relato do primeiro caso de COVID-19 no Brasil, na cidade de São Paulo, as autoridades de saúde direcionaram maior atençãopara possível contaminação de populações selecionadas de pacientes, sobretudo para pacientes em estado de imunossupressão, como receptores de transplante de órgãos sólidos.[1]

O transplante hepático é o tratamento de escolha para pacientes com determinadas hepatopatias como, por exemplo, cirrose descompensada, insuficiência hepática fulminante e carcinoma hepatocelular.[4] Nesses pacientes é necessária a utilização de drogas imunossupressoras para a prevenção da rejeição do fígado transplantado, redução da morbidade, das taxas de mortalidade e de novas hospitalizações.[5] O fígado trasplantado se torna parcialmente tolerante a lesão imunomediada, sendo raros os pacientes que alcançam a manutenção sem uso de medicamentos imunossupressores. Dessa forma, na maior parte dos casos, é preciso manter a imunossupressão durante toda a vida.[5] Apesar da imunossupressão em receptores de órgãos sólidosrepresentar importante fator de risco para infecções de etiologia viral, a COVID-19 apresentou evolução discrepante nestes pacientes.[6] O surgimento da COVID-19 impactou nos transplantes deórgãos sólidos de modo global, e não se restringiu apenas a questões sobre doadores ou destinatários, mas também à utilização de recursos da saúde, uma vez que os sistemas encontraram-se saturados para manejo do coronavírus.[7]

Diante do contexto atípico no que diz respeito ao transplante de órgãos sólidos e das mudanças constantes nas informações acerca da doença causada pelo SARS-CoV-2, esta revisão de literatura tem objetivo de avaliar os diferentes aspectos do impacto da pandemia no panorama do transplante hepático e no paciente transplantado. Os aspectos estudados incluem: o comportamento da curva de número

de transplantes hepáticos realizados no Brasil e no mundo, asmanifestações clínicas da doença no paciente transplantado, o manejo dos pacientes transplantados infectados pelo coronavírus, as interações medicamentosas dos imunossupressores com as drogas em estudo para tratamento da infecção pelo SARS-CoV-2 e as recomendações determinadas pelosserviços que mantiveram com êxito a realização dos transplantes durante a pandemia.

2. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo não experimental, descritivo, do tipo revisão bibliográfica narrativa.Para tanto, foi realizada uma pesquisa bibliográfica a partir da base de dados do PubMed (disponível em em 30 de junho de 2020), utilizando os seguintes localizadores: "Covid-19" e "Liver transplant", foram aplicados os filtros free full text, publicações do último um ano e publicações em português e inglês. A partir dessa busca, foram encontradas 110 publicações, sendo que 63 foram excluídas pelo título, 6 excluídas pelo resumo e 16 excluídas pelo texto, por não abordarem o tema de interesse deste estudo. Ao final dessas análises preliminares houveram 25 publicações remanescentes, as quais foram estudadas em sua totalidade.

Além das publicações encontradas por meio da pesquisa na plataforma PubMed, foram utilizados outros artigos, diretrizes e protocolos julgados como relevantes para embasamento teórico.

3. RESULTADOS

Foram utilizadas 25 publicações para realização do presente estudo. Além disso, foram selecionados outros artigos, diretrizes e protocolos julgados como relevantes para embasamento teórico.

Esta revisão aborda, de forma narrativa, os principais impactos da pandemia da COVID- 19 sobre os transplantes hepáticos, a nível nacional e global, discutindo desde o atual cenário dostransplantes de fígado até o quadro clínico e manejo dos pacientes transplantados infectados pelo SARS-CoV-2.

4. DISCUSSÃO

ATUAL PANORAMA DOS TRANSPLANTES HEPÁTICOS, NO BRASIL E NO MUNDO, FRENTE À PANDEMIA DA COVID-19

Frente à pandemia, diversos obstáculos se fizeram presentes para a realização

de transplantes no mundo todo. Dentre eles, é importante citar a diminuição dos leitos vagos de Unidade de Terapia Intensiva (UTI), dificuldades organizacionais de trabalhadores e a preocupação quanto a infecção de pacientes e da equipe de saúde pelo SARS-CoV-2.[8] Nesse contexto, *Loupy et al.* revelaram reduções drásticas dos transplantes de doadores cadavéricos na França e nos Estados Unidos, correspondendo a 90,6 % e 51,1 % respectivamente.[9] No Brasil, essaqueda ocorreu de forma menos acentuada, de modo que a taxa de transplantes hepáticos no primeiro semestre de 2020 foi 9,3 por milhão de população (pmp), correspondendo a níveis 7,9 % menores quando comparada ao mesmo período do ano de 2019, que consistiu em 10,1 pmp.[10]

Somado a isso, os dados atuais mostram que, no panorama brasileiro, houve uma diminuição quanto ao número de doadores efetivos, podendo ser observada queda de 6,5 % neste mesmo período.[10] Além disso, quando comparadas as taxas de doadores do primeiro e segundo trimestre de 2020, atentamos uma queda de 26,1 % e, também, diminuição no número de doadores vivos para transplante de fígado (23,6 %), devido ao potencial risco de infecção durante oprocedimento. De acordo com dados obtidos pela Associação Brasileira de Transplantes (ABTO), a variação do número de transplantes hepáticos realizados nesse mesmo período, em relação aos anos anteriores, apresentou padrão heterogêneo, destacando-se redução de 44,2 % no Nordeste e aumento de 4,5 % no Sudeste.[10]

MANIFESTAÇÕES DA COVID-19 EM PACIENTES PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICOE NA POPULAÇÃO GERAL

O quadro clínico da COVID-19 em pacientes pós-transplante de fígado envolve sobretudoas seguintes manifestações: febre, tosse seca, diarréia, dor abdominal e vômitos, evidenciando queapresentação do Sars-Cov-2 neste grupo ocorre de modo semelhante à população geral.[11,12,13,14] Em relação ao dano hepático, foram constatadas apenas elevações discretas das transaminases, principalmente em pacientes críticos pós-transplante hepático infectados por coronavírus.[1] Diferente da sintomatologia, os exames de imagem apresentaram divergências quando comparados à população geral, uma vez que os pacientes transplantados exibiram lesões pulmonares mais extensas, múltiplas e com maior envolvimento dos lobos inferiores.[1]

Em um hospital de Nova York, nos Estados Unidos, que configurou-se por determinado período como epicentro da pandemia da COVID-19, foi observado que

a relação entre o coronavírus e o tempo de pós-transplante hepático se dá de modo que, os pacientes em pós- operatório imediato tem maior incidência da doença e melhor evolução, em contraste com o perfildo pós-operatório tardio que tem menor incidência e pior evolução.[15]

No que diz respeito ao índice de mortalidade, a taxa entre os transplantados ficou em tornode 4,8 %, tal qual corresponde ao índice observado na população em geral, que varia entre 1 % e 11 %, e tem relação direta com a idade acima de 60 anos e presença de comorbidades metabólicas, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes, obesidade e doenças cardíacas e pulmonares prévias, que correspondem aos fatores de risco mais prevalentes observados.[12,16,17] A partir do perfil epidemiológico, verificou-se que estes fatores de risco possuíram maior influência na determinação do prognóstico quando comparados à utilização dos imunossupressores sistêmicos.[12,18,19] Além disso, percebeu-se grande similaridade entre os fatores de risco da população geral e dos receptores de fígado.[11,20]

Os medicamentos imunossupressores interferem na imunidade humoral mediada porcélulas e na função dos neutrófilos, aumentando o risco de infecções graves causadas por agentes virais, como o adenovírus, rinovírus, norovírus e influenza, entretanto isso não parece se aplicar para os casos de infecções pelos coronavírus.[16] Estudos sugerem que o dano tecidual resultante da infecção pelo SARS-CoV-2 é mediado por uma reação citopatogênica induzida diretamente pelo vírus ou que está relacionado à resposta inflamatória imunomediada. Pacientes transplantados sãovistos como tendo risco aumentado para manifestações clínicas graves, devido ao estado de imunossupressão que são mantidos, no entanto, dados indicam que a gravidade da COVID-19 está associada a um estado hiper inflamatório e desse modo a terapia imunossupressora poderia apresentar benefícios.[16,18,11,21,22]

Em contrapartida, outros estudos mostraram que, ainda que a imunossupressão atenue a resposta inflamatória inicial, há maior risco de uma proliferação viral exacerbada e pior prognóstico [8,23], sendo necessária uma avaliação criteriosa dos possíveis benefícios da redução da inflamação e do potencial de comprometimento deletério da imunidade antimicrobiana com o uso de imunossupressores.[16] Além disso, a queda da resposta imunológica causada por esses fármacos está relacionada a eliminação prolongada do vírus, aumentando potencialmente o risco de transmissão para contatos, incluindo profissionais de saúde.[16,24]

MANEJO E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM PACIENTES PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO INFECTADOS PELO SARS-COV-2

Diante da discussão sobre as diferentes evoluções clínicas do paciente no pós-transplante,além das medidas de controle de transmissão, suporte hemodinâmico e ventilatório, as grandessociedades de estudo do fígado publicaram recomendações a fim de orientar o manejo específicodesse paciente. É consenso que o principal desafio encontrado na decisão terapêutica é a manutenção da terapia imunossupressora. Sabe-se que a descontinuação ou redução dos imunossupressores pode ocasionar a rejeição do enxerto e, em contrapartida, supõe-se que há riscode disseminação mais agressiva do vírus caso essas drogas sejam mantidas.[1] Diante dessas informações, a Associação Europeia para Estudo do Fígado (EASL), a Associação Ásia-Pacífico para Estudo do Fígado (APASL) e a Associação Americana para Estudo das Doenças do Fígado(AASLD) recomendam manter a terapia imunossupressora padrão para casos leves de COVID-19 e considerar a redução das doses em caso de infecção moderada[25], principalmente quando se tratados agentes antimetabólitos, uma vez que podem estar associados a infeções virais mais graves.[14]Outro aspecto desafiador do manejo desses pacientes é o risco de interações medicamentosas. Atualmente, de acordo com o National Institute of Health (NIH), existem 92 ensaios clínicos em fase 4 na busca de medicações com impacto significante no tratamento dainfecção por SARS-CoV-2[26], apesar de apenas 2 serem atualmente recomendados, e em casosespecíficos (remdesivir e corticóides). Diante de um cenário de constante mudança e tendo em vista que pacientes pós-transplante hepático fazem uso de múltiplos medicamentos imunossupressores, faz-se necessário verificar as possíveis interações. Com esse objetivo, aUniversidade de Liverpool criou uma plataforma com as medicações em estudo e as drogas utilizadas por pacientes hepatopatas e esta vem sendo largamente recomendada pelas grandes sociedades (Tabela 1). [27]

Por fim, destaca-se que as sugestões das sociedades direcionadas ao estudo do fígado são baseadas em sua maioria nas experiências dos grandes centros e há uma carência por pesquisas mais abrangentes e esclarecedoras sobre o tema. É sabido que adiar a redução ou suspensão da terapia imunossupressora pode causar impacto negativo em caso de infecções bacterianas ou fúngicas secundárias, por este motivo, torna-se necessário avaliar os pacientes individualmente. Além disso, as interações medicamentosas com as drogas mais estudadas no tratamento de

pacientes diagnosticados com SARS-CoV-2 deve ser considerada com cautela. Há evidente necessidade de mais estudos acerca do impacto dos imunossupressores, suas doses e possíveis interações na morbimortalidade dos receptores de transplante hepático, buscando encontrar o balanço ideal entre o risco de rejeição do enxerto e o risco do agravamento do quadro infeccioso/respiratório.

Tabela 01

Interações medicamentosas entre as drogas em estudo para tratamento da COVID-19 e os imunossupressores utilizados no pós-transplante hepático.

	Azitromicina	Cloroquina	Dexametasona	Hidroxicloroquina	Ivermectina	Lopinavir/ritonavir	Remdesivir	Tocilizumab
Basiliximab								+++
Ciclosporina	++	++	++	++	++	++		+
Metilprednisona						++		
Micofenolato						++		
Prednisona						++		
Sirolimus	++	++	++	++		+++		+
Tacrolimus	++	++	++	++		++		+

Legenda: (+) Potencial baixa interação; (++) Potencial interação; (+++) Interação bem estabelecida (não coadministrar); ( )Interação não existente na base de dados Adaptado de: University of Liverpool - Interaction Report from www.covid19-druginteractions.org

RECOMENDAÇÕES DESENVOLVIDAS PARA MANUTENÇÃO DOS TRANSPLANTES HEPÁTICOS DURANTE A PANDEMIA

Apesar das evidências insuficientes, as recomendações das Sociedades de Transplantes e dos guidelines sugerem que há segurança na realização do transplante hepático durante a pandemiada COVID-19. No entanto, a equipe de transplantes deve discutir os riscos e benefícios reais do procedimento e da terapia de imunossupressão.[1]

Um centro de transplante hepático na França apresentou os quatro passos que implementaram no serviço, com os quais obtiveram êxito, uma vez que foram realizados dez transplantes e nenhuma infecção por COVID-19 foi identificada. Todos os pacientes evoluíram bem no seguimento de 39 dias. As quatro recomendações descritas por esse serviço foram: planejamento de recursos, incluindo um centro cirúrgico separado apenas para transplante de fígado; estratificação de risco dos pacientes da lista de espera; rastreio rigoroso da COVID-19 durante o pré-transplante; e definição de compatibilidade entre doador e receptor.[28] Além destas medidas, alterações significativas nos critérios de inclusão da lista de espera foram realizadas,

fatoque a reduziu em 39%. Os pacientes com risco de permanecer hospitalizados por mais tempo, altamorbidade pós-transplante e pacientes que precisariam de diálise foram excluídos da lista de espera no período da pandemia.[28]

Recomendações relacionadas à prevenção no pré-operatório foram descritas por um serviço referência em transplante hepático em Pequim, na China, tais como: a doação intervivos não deve ser realizada com um doador ou destinatário que retornou de países com surtos de COVID-19; doadores que tenham sido expostos a suspeita de COVID-19 dentro de 14 dias foramexcluídos; doadores não devem ser considerados se apresentarem febre e/ou sintomas respiratóriosaté que a COVID-19 seja excluída. Ademais, o recurso da telemedicina foi implementado para evitar infecção aos pacientes na lista de espera do transplante hepático durante as consultas hospitalares.[13]

Diversos protocolos foram instituídos para a prevenção da infecção por COVID-19 no prée no pós-transplante hepático. No entanto, com base nos escassos dados sobre a infecção por SARS-CoV-2, sugere-se que a conduta para prevenir a infecção por COVID-19 em pacientes submetidos ao transplante hepático seja individualizada.

2. CONCLUSÃO

A redução na taxa de transplantes hepáticos, a nível nacional e global, reflete o impacto de uma pandemia sobre a logística hospitalar, uma vez que há diminuição dos leitos vagos de UTI, dificuldades organizacionais de trabalhadores e preocupações quanto a infecção de pacientes e daequipe de saúde pelo SARS-CoV-2. A partir da análise das recomendações desenvolvidas pelas sociedades dedicadas ao estudo do fígado e artigos disponíveis até o momento, é possível afirmarque o transplante de fígado pode ser um procedimento seguro durante a pandemia da COVID-19,a decisão é local, sendo necessária a identificação dos riscos e benefícios da cirurgia e a priorizaçãodos pacientes em estágios avançados da doença hepática.

Embora haja escassez de dados conclusivos, a maioria dos artigos estudados sugere que ainfecção pelo novo coronavírus em pacientes pós-transplante hepático se manifesta de forma semelhante à população geral, tanto em relação às taxas de infecção quanto aos sintomas apresentados. No entanto, há divergências sobre as interferências do uso dos imunossupressores na fisiopatologia da doença, já que existem poucas evidências para concluir que a terapia imunossupressora seja benéfica, reduzindo a resposta imunológica exacerbada à COVID-19 e agindo de

forma protetora.

Em posse dos fatos apresentados, observa-se que a discussão em torno da imunossupressão traz muitas dúvidas. Manter o uso de imunossupressores em pacientes pós-transplante hepático infectados pelo SARS-CoV-2 ainda não provou ser um risco para doença grave, além disso, a redução dessa terapia pode aumentar a chance de rejeição aguda do enxerto. Infere-se que a redução da imunossupressão neste grupo deve ser considerada apenas para casos moderados a graves de COVID-19, com exceção dos antimetabólicos, que devem ser suspensos em todos os casos de suspeita da doença. Ainda que as possíveis interações medicamentosas apresentem bases mais concretas na literatura, as constantes mudanças no cenário dos tratamentos estudados para ainfecção pelo novo coronavírus requerem que haja atualização frequente destes dados.

Conclui-se que as informações ainda se mostram insuficientes e há necessidade de mais estudos a respeito do tema para direcionar de forma mais efetiva as decisões relacionadas ao risco-benefício da realização do transplante hepático diante do atual cenário e padronizar o manejo adequado desses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Nacif LS, Zanini LY, Waisberg DR, et al. COVID-19 in solid organ transplantation patients: Asystematic review. Clinics. 2020;75:e1983.

2. World Health Organization. WHO Characterizes COVID-19 as A Pandemic. Available from: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=15756:who-characterizes-covid-19-as-apandemic&Itemid=1926&lang=en

3. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter. *Am J Transplant*. 2020;20(7):1800-1808. doi:10.1111/ajt.15941

4. Lucey MR, Terrault N, Ojo L, et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl*. 2013;19(1):3-26. doi:10.1002/lt.23566

5. Oliveira RA, Turrini RNT, Poveda VB. Adherence to immunosuppressive therapy following liver transplantation: an integrative review. Revista Latino-Americana de Enfermagem. 2016;24:e2778 .http://dx.doi.org/10.1590/1518-8345.1072.2778

6. Tschopp J, L'huillier AG, Mombelli M, et al. First experience of SARS-CoV-2 infections in solid organ transplant recipients in the Swiss Transplant Cohort Study. American Journal Of Transplantation, [S.L.], p. 1-8, 9 jun. 2020. Wiley. https://doi.org/10.1111/ajt.16062

7. Kumar D, Manuel O, Natori Y, Egawa H, et al. COVID-19: a global transplant perspective onsuccessfully navigating a pandemic. American Journal Of Transplantation, [S.L.], v. 20, n. 7, p. 1773-1779, 12 abr. 2020. Wiley. DOI: 10.1111/ajt.15876

8. Maggi U, De Carlis L, Yiu D, et al. The impact of the COVID-19 outbreak on liver transplantation programs in Northern Italy. Am J Transplant. 2020;20(7):1840-1848. doi: 10.1111/ajt.15948.

9. Loypy A, Aubert O, Reese PP, et Al. Organ procurement and transplantation during the COVID-19 pandemic. The Lancet. Volume 395, ISSUE 10237, e95-e96, May 23, 2020. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31040-0

10. RBT - 2020 -(JAN/JUN) – ABTO

11. Verma A, Khorsandi SE, Dolcet A, et al. Low prevalence and disease severity of COVID-19 in post-liver transplant recipients—A single centre experience. Liver International. 2020;40:1972-1976. doi: 10.1111/liv.14552

12. YI SG, Rogers AW, Saharia A, et al. Early Experience With COVID-19 and Solid Organ Transplantation at a US High-volume Transplant Center. Transplantation. 2020 - Volume OnlineFirst. DOI: 10.1097/TP.0000000000003339

13. Liu H, He XI, Wang Y, et al. Management of COVID-19 in patients after liver transplantation:beijing working party for liver transplantation. Hepatology International, [S.L.], v. 14, n. 4, p. 432-436, 10 abr. 2020. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1007/s12072-020-10043-z.

14. Garrido I, Liberal R, Macedo G. Review article: covid-19 and liver disease-

what we know on1st may 2020. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, [S.L.], v. 52, n. 2, p. 267-275, 2 jun. 2020. Wiley. http://dx.doi.org/10.1111/apt.15813

15. Massoumiu H, Rocca J, Frager S, Kinkhabwala M. Changes in Liver Transplant Center Practice in Response to Coronavirus Disease 2019: Unmasking Dramatic Center-Level Variability. LIVER TRANSPLANTATION, Vol. 26, No. 9, 2020 DOI 10.1002/lt.25811

16. D'antiga L. Coronaviruses and Immunosuppressed Patients: the facts during the third epidemic. Liver Transplantation, [S.L.], v. 26, n. 6, p. 832-834, 24 abr. 2020. Wiley. http://dx.doi.org/10.1002/lt.25756.

17. Lee BT, Perumalswami PV, Im GY, et al. COVID-19 in Liver Transplant Recipients: an initialexperience from the us epicenter. Gastroenterology, [S.L.], p. 1-3, maio 2020. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.050.

18. Hoek RAS, Manintveld OC, Betjes MGH, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients:a single center experience. Transplant International, [s.l.], 26 jun. 2020. https://doi.org/10.1111/tri.13662

19. Bhoori S, Rossi RE, Citterio D, Mazzaferro V. COVID-19 in long-term liver transplant patients: preliminary experience from an italian transplant centre in lombardy. The LancetGastroenterology & Hepatology, [S.L.], v. 5, n. 6, p. 532-533, jun. 2020. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/s2468-1253(20)30116-3.

20. Hann AJ, Lembach H, McKay SC, et al. Controversies regarding shielding and susceptibilityto COVID-19 disease in liver transplant recipients in the United Kingdom. Transplant Infectious Disease, [S.L.], p. 1-3, 17 jun. 2020. Wiley. http://dx.doi.org/10.1111/tid.13352

21. Gao F; Zheng KI, Gu JY, et al. COVID-19 and liver transplantation: lessons learned from threereported cases. Transplant Infectious Disease, [S.L.], v. 22, n. 4, p. 1-3, 2 jun. 2020. Wiley. http://dx.doi.org/10.1111/tid.13335.

22. Akdur A, Karakaya E, Soy EH, et al. Coronavirus Disease (COVID-19) in Kidney and Liver Transplant Patients: a single-center experience. Experimental And Clinical Transplantation,[S.L.], v. 18, n. 3, p. 270-274, jun. 2020. Baskent University. http://dx.doi.org/10.6002/ect.2020.0193.

23. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: initialreport from the us epicenter. American Journal Of Transplantation, [S.L.], v. 20, n. 7, p. 1800- 1808, 10 maio 2020. Wiley. http://dx.doi.org/10.1111/ajt.15941.

24. Kassas ME, Alboraie M; Balakosy AA, et al Liver transplantation in the era of COVID-19. Arab Journal Of Gastroenterology, [S.L.], v. 21, n. 2, p. 69-75, jun. 2020. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.ajg.2020.04.019.

25. Lau G, Ward JW. Synthesis of Liver Associations Recommendations for Hepatology and LiverTransplant Care During the COVID-19 Pandemic. Clin Liver Dis (Hoboken). 2020 May 21;15(5):204-209. doi: 10.1002/cld.972

26. OVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines.

National Institutes of Health. Available athttps://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov.

27. The University of Liverpool, COVID-19 Drug Interactions 2020. Available from: https://www.covid19-druginteractions.org/checker.

28. Muller X, Tilmans G, Chenevas-Paule Q, et al. Strategies for liver transplantation during the SARS CoV-2 outbreak: Preliminary experience from a single center in France. Am J Transplant.2020;00:1–8. DOI: 10.1111/ajt.16082.

CAPÍTULO 24

OS TRINTA ANOS DO ACIDENTE DE GOIÂNIA E A GESTÃO DO CONHECIMENTO NUCLEAR: A ATUAÇÃO DO INSTITUTO DE RADIOPROTEÇÃO E DOSIMETRIA

Luis Carlos Jansen
Especialista em Proteção Radiológica e Segurança de Fontes Radioativas (Instituto de Radioproteção e Dosimetria – IRD)
Instituto de Radioproteção e Dosimetria (IRD)
Endereço: Av. Salvador Allende, 3773, Barra da Tijuca, RJ, CEP 22783-127
E-mail: jansen@ird.gov.br

Fernando Barcellos Razuck
Doutor em Educação (Universidade de Brasília – UnB) Instituto de Radioproteção e Dosimetria (IRD)
Endereço: Av. Salvador Allende, 3773, Barra da Tijuca, RJ, CEP 22783-127
E-mail: fernandor@ird.gov.br

RESUMO: No ano de 1987 completou-se 30 anos do Acidente de Goiânia, considerado até hoje o maior acidente radiológico do mundo. Durante todo o período do acidente, o Instituto de Radioproteçãoe Dosimetria (IRD) teve um papel essencial na etapa emergencial, auxiliando significativamente na mitigação dos danos. Nesse contexto, o objetivo deste trabalho foi apresentar algumas contribuições para a área de radioproteção a partir deste acidente. Para isso, foram realizadas entrevistas com os professores do Curso de Especialização em Proteção Radiológica e Segurançade Fontes Radioativas, oferecido conjuntamente pelo Instituto de Radioproteção e Dosimetria (IRD) e a Agência Internacional de Energia Atômica (AIEA), enfocando a atuação do IRD duranteo acidente sobre qual foi o maior legado do acidente para a área de radioproteção. Assim, procurou-se evidenciar o acidente radiológico como uma ferramenta no campo da ciência nuclear,abrindo espaço para um aprendizado mais amplo sobre a gestão do conhecimento das radiações ionizantes.

PALAVRAS-CHAVE: Acidente de Goiânia, Instituto de Radioproteção e Dosimetria, Radioproteção, Gestão do Conhecimento Nuclear.

ABSTRACT: In 1987, 30 years of the Accident of Goiânia were completed, considered until today the biggest radiological accident in the world. During the entire period of the accident, the Institute of Radioprotection and Dosimetry (IRD) played an essential role in the emergency stage, significantly helping to mitigate the damage. In this context, the objective of this work was to present some contributions to the area of radioprotection from this accident. To this end, interviews were conducted with professors from the Specialization Course on RadiologicalProtection and Safety of Radioactive Sources, offered jointly by the Institute of Radioprotection and Dosimetry (IRD) and the International Atomic Energy Agency (IAEA), focusing on the IRD's performance during the accident about which was the greatest legacy of the accident for the area of radioprotection. Thus, we sought to highlight the radiological accident as a tool in the field of nuclear science, opening space for a broader learning about the management of the knowledge ofionizing radiation.

KEYWORDS: Accident of Goiânia, Institute of Radioprotection and Dosimetry, Radioprotection, Nuclear Knowledge management.

1. INTRODUÇÃO

Este trabalho surgiu a partir dos depoimentos e relatos em sala de aula, por parte dos professores do Curso de Pós-Graduação Lato Sensu em Proteção Radiológica e Segurança de Fontes Radioati-vas, oferecido conjuntamente pelo Instituto de Radioproteção e Dosimetria (IRD) e pela Agência Internacional de Energia Atômica (AIEA), a respeito do acidente radioativo de Goiânia, e pela ne-cessidade de tornar o conhecimento sobre os fatos ocorridos mais acessíveis para os alunos.

Isso porque, geralmente, um acidente radiológico é visto de forma bastante negativa pelo fa-to de trazer danos às pessoas e ao meio ambiente. Diante desse contexto, o acidente de Goiânia,que completa 30 anos no ano de 2017, não poderia ser diferente. Porém, se faz necessário observarque diante da tragédia, também podem-se aprender e tirar lições, que servirão de ferramentas norteado-ras para que eventos dessa natureza não venham a acontecer novamente, e caso aconteçam, haja uma clara reação dos atores envolvidos.

Segundo Faleiros (2012), a tragédia do acidente de Goiânia não pode ser esquecida, já que preservar o passado, contando a história, é uma forma de evitar novos erros. O acidente conhecidocomo “Césio 137” deixou cicatrizes que o tempo não consegue apagar. É preciso avançar em pesqui-sas para acompanhar a evolução da vida das vítimas e os reais efeitos do césio sobre elas. Nesse con-texto, em que as coisas acontecem lentamente, o acidente com material radioativo colocou a cidade de Goiânia e, consecutivamente o Brasil, no centro das atenções do mundo, causando mudanças e interações até hoje aplicadas no cenário nuclear.

Além disso, desde a descoberta das radiações e dos malefícios que a mesma pode causar pelo seu mau uso, organismos internacionais têm se preocupado no intuito de uma proteção maiseficaz. Segundo a norma 3.01 da CNEN, por exemplo, a proteção radiológica é o conjunto de medidas que visam proteger o homem, seus descendentes e o meio ambiente contra possíveis efeitos indevidos, causados por radiação ionizante proveniente de fontes produzidas pelo homeme de fontes naturais modificadas tecnologicamente (OKUNO 2013).

A radiação ionizante é aquela que tem energia suficiente para arrancar um elétron de seu orbi-tal, produzindo íons como raios-x, alfa, beta, gama e nêutrons. Muitos radionuclídeos são gerados artificialmente e podem entrar em contato com os seres humanos, como no caso do acidente radioló-gico de Goiânia, onde pessoas foram expostas, irradiadas e contaminadas por uma fonte de césio 137 (OKUNO,

2013).

1.1. O ACIDENTE DE GOIÂNIA

O acidente de Goiânia, conhecido como o acidente do “Césio-137”, é considerado o maioracidente radiológico do mundo, colocando o Brasil no rol de países envolvidos em um trágico aci- dente radioativo. O acidente aconteceu a partir da violação de uma fonte de césio 137 altamente radioativa (com atividade de 50,9 (TBq ou 1375 Ci), que foi espalhado no meio ambiente, provo-cando a contaminação de diversos locais (CLAUS *et al*., 2019; SILVA; RAZUCK, 2018).

Porém, somente após 15 dias foi feita a comunicação à CNEN, que por sua vez notificou a Agência Internacional de Energia Atômica (AIEA). Foi então acionado um plano de emergênciado qual participaram a CNEN e várias instituições, inclusive o Instituto de Radioproteção e Dosimetria (IRD).

O acidente de Goiânia é considerado pela IAEA o pior evento com fontes radioativas, sendo o responsável por forçar a Agência Internacional a publicar periodicamente trabalhos com a descri-ção correta do acidente e as lições identificadas, estando à disposição do público. É classificado na classificação da Escala Internacional de Acidentes Nucleares e Radiológicos (INES) como nível 5, sendo o único acidente radiológico fora de instalações nucleares com essa classificação (GOMES, 2012).

O acidente aconteceu devido a uma série de erros, como o abandono de um irradiador utili-zado no serviço de radioterapia de um hospital local que continha uma cápsula de cloreto de Césio137, devido à falta de informação dos moradores locais, repassado para vários outros indivíduos,expondo mais de 100 mil indivíduos e gerando um rastro de contaminação que afetou 129 pessoas.Destas, 49 foram internadas com sintomas graves e, após tratamento intensivo, quatro não resistiram e acabaram por falecer (IAEA, 1988).

1.2. A CNEN, O IRD E A IAEA

Tendo em vista a importância das instituições vinculadas à questão da radioproteção, serãoapresentadas agora, brevemente, as suas estruturas e funções no tocante ao Brasil.

A CNEN é uma autarquia federal vinculada ao Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações (MCTIC), criada em 1956 e estruturada pela Lei 4.118, de 27 de agostode 1962, para desenvolver a política nacional de energia nuclear. Órgão superior de planejamento, orientação, supervisão e fiscalização, a

CNEN estabelece normas e regulamentos em radioproteção e é responsá-vel por regular, licenciar e fiscalizar a produção e o uso da energia nuclear no Brasil (CNEN, 2017).

A CNEN investe também em pesquisa e desenvolvimento, buscando um uso cada vez mais amplo e seguro das técnicas do setor nuclear, e seu foco é garantir os benefícios da energia nucleara um número cada vez maior de brasileiros, sempre com segurança na operação dos materiais e equi-pamentos radioativos (CNEN, 2017).

Já o IRD é uma instituição de pesquisa, desenvolvimento e ensino na área de radioproteção, dosimetria e metrologia das radiações ionizantes. Ligado à Diretoria de Radioproteção e Segurança Nuclear (DRS) da CNEN, atua em colaboração com universidades, agências governamentais e in-dústrias para promover o uso seguro das radiações ionizantes e da tecnologia nuclear (IRD, 2017).

Suas atividades de pesquisa, apoio técnico e prestação de serviço têm permitido desenvolver novas tecnologias e implementar soluções para que os benefícios do uso das radiações ionizantes cheguem com segurança a um número cada vez maior de brasileiros (IRD, 2017).

Por fim, a AIEA é uma organização internacional autônoma, com relações diretas com a Or-ganização das Nações Unidas (ONU). É voltada para o uso seguro e pacífico da energia atômica. Ela foi criada em 29 de julho de 1957 e sua sede fica na cidade de Viena. Inicialmente, a AIEA surgiu a partir do projeto "Átomos para a paz", apresentado à Assembleia Geral das Nações Unidas em 1953, pelo então presidente dos Estados Unidos. A relação da AIEA com a ONU é regulamen-tada por um acordo especial e, de acordo com os termos do próprio estatuto, a agência apresenta um relatório anual para a Assembleia Geral das Nações Unidas. Tem como objetivos principais (AIEA, 2013): promover o uso pacífico e seguro da Energia Atômica em todo mundo; inibir o uso da energia atômica para fins militares como, por exemplo, fabricação de bombas atômicas; ajudar aos países membros na melhoria das capacidades científicas e tecnológicas nas aplicações pacíficas da energia atômica; e promover entre os países membros a utilização de técnicas nucleares voltadas para o de-senvolvimento sustentável e desenvolvimento de programas voltados para a segurança e proteção de pessoas e meio ambiente contra os efeitos nocivos da radiação nuclear. Portanto, de maneira geral, a missão da AIEA é orientada pelos interesses e necessidades dos Estados membros, pelos planos estratégicos e pelos princípios presentes no estatuto da organização. Três são os pilares principais da

atuação da AIEA: segurança, ciência etecnologia e salvaguar-das/verificações.

1.3. O PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *LATO SENSU*

O Curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* em Proteção Radiológica e Segurança de Fontes Radioativas do IRD é ministrado em parceria com a AIEA, de caráter gratuito, e foi idealizado para atender às necessidades de profissionais com formação superior a nível equivalente ao grau universitário e que trabalhem no campo da proteção radiológica e segurança de fontes de radiação(IRD, 2017).

O projeto do curso está estruturado para fornecer uma formação teórica e prática nas bases multidisciplinares, sejam científicas e/ou técnicas, das recomendações e normas internacionais sobre a proteção radiológica e suas implementações. O Curso proporciona as ferramentas básicasnecessárias para quem vai se tornar instrutor na respectiva área (formar multiplicadores). Divididoem módulos, engloba parte teórica e treinamentos práticos, com demonstrações, exercícios de laboratório, estudos de caso, visitas técnicas, exercícios de simulação e workshops.

A ementa do curso leva em conta as exigências da "International Basic Safety Standards for Protection against Ionizing Radiation and for the Safety of Radiation Sources" (BSS), "IAEA Safety Series N º 115 (1996) " e as recomendações de segurança relacionadas no "Safety Guides". (IRD, 2006).

1.4. A IMPORTÂNCIA DA GESTÃO DO CONHECIMENTO

Ao abordar-se o aprendizado diante da tragédia, por meio do acidente Radiológico de Goiânia, não pode-se deixar de enfatizar a importância da Gestão do Conhecimento, como ferramenta notória tanto no que diz respeito à formação de recursos humanos, como também, noslegados deixados a partir de eventos dessa natureza.

Assim, segundo Drucker (2001), a sociedade do conhecimento é a primeira sociedade humana onde o crescimento é potencialmente ilimitado. Isso porque o conhecimento difere de todos os outros meios de produção, uma vez que não pode ser herdado ou concedido. Ele tem queser adquirido por cada indivíduo, e todos começam com a mesma e total ignorância. PARA SOUZA *et al*., (2014, p. 55):

> A gestão da informação e do conhecimento se constitui numa temática que vem sendo bastante discutida, em diversos espaços, no Brasil, notadamente nas organizações e instituições de ensino superior. Trata-se de discussão complexa que envolve inúmeros aspectos tanto por se localizar em pontos de intersecção entre diversos campos de saber, notadamente, Administração, Ciência da Computação e Engenharia de Produção, como pelos condicionantes objetivos de suas teorias e práticas organizacionais.

Segundo Bittencourt e Cianconi (2012), a Gestão do Conhecimento é uma disciplina relativamente nova, que vem sendo objeto de estudo em outras áreas além da ciência da informação.

Logo, pode-se inferir que:

> A compreensão da Gestão do Conhecimento segundo o processo pelo qual as informações estratégicas são identificadas, analisadas e interpretadas com finalidade de gerar novas informações e conhecimentos que apoiem os processos de tomada de decisãoe ação, demonstra que este processo pode ser aplicado em outros ambientes que não o empresarial. Os fluxos informacionais são estabelecidos por todas as atividades humanas e a Gestão do Conhecimento pode ser aplicada, de acordo com a finalidade de cada empreendimento, seja científico, empresarial ou político (SANTOS, 2002, p. 15).

Portanto, verifica-se a amplitude de ações que podem ser vinculadas à Gestão do Conheci-mento, como por exemplo, por meio da Gestão do Conhecimento Nuclear, relacionando as institui-ções CNEN, IRD e IAEA.

2. METODOLOGIA

Este trabalho teve como objetivo fazer um levantamento histórico da importância da atuação do IRD no acidente de Goiânia, a fim de se fazer uma abordagem a respeito da Gestão do Conhe-cimento Nuclear na área de Radioproteção, tendo como base em entrevistas ("Storytelling") com professores/pesquisadores do Curso Lato Sensu do IRD/IAEA, que participaram do socorro durante o acidente.

3. RESULTADOS

Foram realizadas entrevistas com professores do Curso *Lato Sensu*, no qual se perguntou qual foi o maior legado deixado pelo acidente de Goiânia para a área de radioproteção. Também foram feitas observações em cima do que foi dito por todos os professores, durante as aulas, sobreo acidente. Abaixo estão transcritas algumas dessas entrevistas:

1) Pesquisador A

"O acidente de Goiânia pegou de surpresa a sociedade brasileira, inclusive a CNEN, órgãoregulador da área radiológica. O acidente foi marcado por trabalhos exaustivos, nunca o Brasil tinha passado por uma situação parecida, muitas informações truncadas, até mesmo porque na semana do acidente, havia em Goiânia

um campeonato de motocicleta e muitos turistas estavam sediados naquela cidade, de certa maneira com a presença de muitas pessoas, o caso demorou virao público. Antes do acidente radiológico de Goiânia, já existia na CNEN (no IRD) um grupo de emergência, no qual eu mesmo fazia parte, porém, entretanto, esse grupo não era preparado pra acidentes daquela magnitude, e sim para acidentes nucleares e especificadamente em usinas nucleares. Alguns fatores relevantes podem ser enumerados como: a comunicação, equipamentos,laboratório especializado, geração de rejeitos e treinamentos. A comunicação não foi umaferramenta colaborativa, devido às mesmas não estarem em todos os níveis, de forma clara, ou seja, em virtude de falta de conhecimento, de jornalistas sobre radiação ionizante, cada um falavaaquilo que achava certo e conveniente, e isso de certa forma causou ainda mais pânico à população.Os equipamentos usados na época, na monitoração de pessoas, cada um em escalas diferentes, causou certa confusão, seria necessário que tivesse instalado um laboratório em Goiânia, para auxiliar nas medições e calibração dos equipamentos, com isso seria mais rápido as respostas otimizando todo o rastreamento e monitoração das pessoas. Outro ponto que merece destaque foia segregação de pessoas, não houve um local apropriado para que as pessoas acidentadas pudessemficar, foi cedido pelo governo do Estado de Goiás, um estádio de futebol para que os radio- acidentados ficassem, local este onde as pessoas faziam suas refeições com quentinhas e suas necessidades fisiológicas.”.

2) Pesquisador B:

“Até a data do acidente, tinha o grupo de emergência, mas era voltado apenas praemergência nuclear, tudo que os militares tinham medo era de um acidente na usina nuclear, ou seja, todo nosso preparo pra emergência era visando um acidente nuclear e o acidente modelo quetinha era o acidente nuclear de Three Mile Island. Outro ponto que nesse trabalho foi relevante foio relacionamento dos técnicos com a imprensa, uma coisa é se falar para um técnico na área radiológica sobre dose equivalente em termos de unidade e outra coisa é falar para imprensa e dizer que aqui tem 3mRem, 4uRem que a fonte tinha tantos mil curie ou becquerel o jornalista nãotem a mínima ideia do que você está falando, então ele vai colocar o que ele quiser, aconteceu issomuitas vezes o técnico que estava trabalhando lá era entrevistado...o jornalista de rádio televisão jornal escrito, naquela época não tinha muito internet aí o cara perguntava o que estava acontecendo e aí quando falava de mRem ele colocava

mil rem ou alguma coisa assim que de maneira geral causava mais pânico do que ajudava. Como lição aprendida, hoje o IRD tem uma jornalista é alguém que faz essa integração entre o técnico e a imprensa. E a nossa experiência que realmente mudou foi à questão dos nossos plantões de emergência que tem um grupo bem grande,agora está voltado pra qualquer tipo de emergência radiológica ou nuclear, antigamente era nuclear, o sistema todo foi mudado, agora o ministério da defesa que comanda e em um momentoa CNEN participa e a vantagem para o país é que agora tem outros órgãos envolvidos como a Defesa Civil, e os Corpos de Bombeiros. Hoje no IRD existem cursos na área de proteção radiológica, emergência a radio-acidentado.”.

3) Pesquisador C:

“Considero um dos mais severos acidentes radiológicos, o qual foi responsável pela contaminação de centenas de pessoas e de muitos locais espalhados não somente na cidade de Goiânia, mas também pelo Estado de Goiás, o acidente com Cs 137 trouxe algumas lições que, decorridos trinta anos, podem ser destacadas. Como as autoridades do País foram pegas de surpresa e a população de Goiânia estava apavorada, a ação dos técnicos do IRD, se restringiu, noinício, ao isolamento dos focos principais e na identificação e socorro às pessoas contaminadas, junto com a própria CNEN e Vigilância Sanitária local. Este trabalho fez com que os técnicos do IRD, em maioria, junto com outros profissionais da CNEN, mesmo sem contar com infraestrutura adequada, liderasse a gestão de todos os processos: cuidando do atendimento às vítimas e remoçãodas pessoas em situações mais graves para o tratamento no Rio de Janeiro, triagem do público, isolamento das áreas atingidas, descontaminação e remediação de residências e objetos contaminados, segregação e transporte dos rejeitos gerados, elaboração de projeto e construção derepositório provisório, elaboração de comunicados oficiais incluindo entrevistas e contatos diários com os meios de comunicação. Tudo isso com o intuito de assegurar tranquilidade para a população que ansiava pela volta à normalidade. Como se pode ver, toda a condução dos trabalhosnas áreas críticas ocorreu com muito planejamento e controle, sobretudo tendo em vista os aspectos de segurança e proteção radiológica, seja dos próprios técnicos da CNEN, seja do pessoalde outras instituições que participaram como auxiliares nos trabalhos de descontaminação de pessoas e recuperação de áreas.”.

4. DISCUSSÃO

Com a análise dos discursos dos professores, pode-se observar que várias ações em radioproteção evoluíram desde então, principalmente nas áreas da Física Médica, Emergência Radiológica e Divulgação Científica na área.

Por exemplo, até então, o Instituto não tinha uma equipe de emergência para acidente daquela magnitude, apenas acidente nuclear. Mesmo assim, o IRD atendeu prontamente enviando seus profissionais que trabalharam dia e noite na remediação do acidente.

No geral, pode-se inserir deste trabalho que:

a) Os maiores legados, sob o ponto de vista de radioproteção:

- o estudo de saúde e acompanhamento e tratamento das vítimas;
- antes restrito às instalações nucleares, o acidente exigiu a informatização de todosos processos relacionados à radioproteção e licenciamento de instalações radioativas;
- mostrou-se a necessidade de se realizar em todo o país o rastreamento, controle e cadastramento das fontes radioativas utilizadas em diferentes aplicações; hoje país dispõe de conhecimento técnico consolidado para a construção de repositórios de rejeitos radioativos de baixa e média intensidade; e
- o setor ligado à radioproteção de instalações nucleares e radioativas passou a contarcom um maior planejamento, coordenação, integração e treinamento entre os diferentes órgãos federais e estaduais, responsáveis pela defesa civil, fiscalização e controle de segurança de equipamentos e fontes no que tange a situações de atendimento e emergências nucleares e radiológicas.

5. CONCLUSÃO

Pode-se observar através de relatos de profissionais do IRD que estiveram em Goiânia naépoca do acidente que a população local tinha pouco ou quase nenhum conhecimento dos efeitosque a radiação ionizante poderia causar, por esse motivo, houve muitas informações truncadas a respeito do episódio.

Assim, é necessário estabelecer métodos necessários para às discussões e compreensões da gestão da informação e do conhecimento. No tocante a disseminação do conhecimento, o IRD vem desempenhando papel relevante, na formação e capacitação de profissionais em proteção radiológica, buscando práticas que incentivam a produção e o compartilhamento de novos conhecimentos. Desta

forma, pode-se concluir que o IRD é uma Instituição formadora demultiplicadores do conhecimento nuclear.

A CNEN também aprendeu lições importantes com o acidente de Goiânia, ensinamentose técnicas foram impulsionados pelo ocorrido, bem como o controle das fontes radioativas. Há hoje no Brasil, um cadastro atualizado, integrado e com rígidas normas de uso e descarte. O césio,por exemplo, é um subproduto do urânio, ou seja, não pode ser encontrado na natureza, é produzido normalmente na Alemanha ou Inglaterra, se uma clínica ou um hospital brasileiro queira importar um aparelho com uma fonte de césio, sabe-se exatamente quem é o importador, para qual será o uso e endereço do mesmo. A CNEN também possui um tratado de devolução defontes radioativas com todas as nações, isto implica que após 10, 20, ou 30 anos de uso a fonte será devolvida ao País de origem.

Assim, procurou-se evidenciar o acidente radiológico como uma ferramenta de Gestão do Conhecimento no campo da ciência nuclear, abrindo espaço para um aprendizado mais amplo sobre as radiações ionizantes. Ao completar trinta anos do trágico acidente com Césio 137, é preciso discutir possíveis contribuições na área das ciências radiológicas, formando profissionaisainda mais capacitados para desenvolver suas atividades, com conhecimentos sólidos no que diz respeito à radioproteção tendo como marco norteador algumas lições aprendidas em acidentes.

REFERÊNCIAS

BITTENCOURT, M.; R. de B. CIANCONI. Produção e Compartilhamento do Conhecimento Nu-clear: Um estudo de caso no Instituto de Engenharia Nuclear da Comissão de Nacional de EnergiaNuclear (IEN/CNEN). Perspectivas em Gestão & Conhecimento, João Pessoa, v. 2, Número Es- pecial, p. 175-187, 2012.

CLAUS, T. V.; FREITAS, O. B.; DINIZ, R. M.; GONÇALVES, G.; ZACCHI, R.; BOLZAN, V.; FLÔR, R. C.; ZOTTIS,A. D. Política de segurança para o paciente submetido ao tratamento de ra-dioterapia. Braz. J. Hea. Rev., Curitiba, v. 2, n. 5, p. 4519-4536 sep./out. 2019.

COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR. Diretrizes Básicas de Proteção Radioló-gica. 2014. Acessado em 12 de abril de 2017. Disponível em: http://www.cnen.gov.br

DRUCKER, PETER F. A Nova Sociedade. Rio de Janeiro, Editora Exame, 2001.
FALEIROS, A. Uma História para Relembrar e Prevenir. Revista Césio 25 anos. 2012.
GOMES, A.; GOMES, M. L./ FERNANDES, E.; NETO, R.; APRIGIO. A Gestão do Conhecimento nas Organizações: A importância do ciclo do Conhecimento. XXXII ENCONTRO NA- CIONAL DE ENGENHARIA DE PRODUCAO Desenvolvimento Sustentável e Responsabilida-de Social: As Contribuições da Engenharia de Produção2012.

IAEA. INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. Risk management of Knowledge loss in nuclear Industry organizations. Vienna, Austria, 2006.

IRD. INSTITUTO DE RADIOPROTEÇÃO E DOSIMETRIA. Acessado em 07 de maio de 2017. Disponível em: http://www.ird.gov.br

L. C. J., SILVA; RAZUCK, F. B. R. Knowledge management in radiation protection: The Goiâniaaccident - learning in the face of tragedy. Brazilian Journal of Radiation Sciences, 06-02-B, 2018.

OKUNO, E. Efeitos biológicos das radiações ionizantes. Acidente radiológico de Goiânia. 2013.SANTOS, C. R. O Gestor Educacional de uma Escola em Mudanças. 2002.
SOUZA, D. C. B.; VICENTE, R.; ROSTELATO, M. E. C.; BORGES, J. F.; TIEZZI, R.; JUNI-OR, F. S. P.; SOUZA, C.; RODRIGUES, B.; BENEGA, M.; SOUZA, A.; SILVA, T. Chernobyl - O Estado da Arte. International Joint Conference RADIO 2014, Gramado, RS, Brazil, AugustI26-29, SOCIEDADE BRASILEIRA DE PROTEÇÃO RADIOLÓGICA – SBPR, 2014.

CAPÍTULO 25

ASTROCITOMA PILOCÍTICO CEREBELAR DE DESENVOLVIMENTO ATÍPICO: RELATO DE CASO

Luana Marques Ribeiro
Acadêmica de Medicina pela Universidade Vila Velha (UVV)
Instituição: Universidade Vila Velha (UVV)
Endereço: Avenida São Paulo, 2007 - Praia da Costa, Vila Velha – ES, Brasil
E-mail: luana403@gmail.com

Beatriz Souza Linhalis
Acadêmica de Medicina pela Universidade Vila Velha (UVV)
Instituição: Universidade Vila Velha (UVV)
Endereço: Rodovia do Sol, 634 - Praia de Itaparica, Vila Velha - ES, Brasil
E-mail: bsluvv@gmail.com

Karyna de Matos Ferreira
Acadêmica de Medicina pela Universidade Vila Velha (UVV)
Instituição: Universidade Vila Velha (UVV)
Endereço: Rua natanael do amaral carneiro, 5 - Jardim Camburi, Vitória - ES, Brasil
E-mail: karyna.mferreira@gmail.com

Pedro Gabriel Kawatake de Souza
Acadêmico de Medicina pela Universidade Vila Velha (UVV)
Instituição: Universidade Vila Velha (UVV)
Endereço: Rua Odette de Oliveira Lacourt, 33- Jardim da Penha, Vitoria - ES, Brasil
E-mail: pkawatake@gmail.com

Soo Yang Lee
Docente de Neurologia pela MULTIVIX
Instituição: MULTIVIX
Endereço: Rua Eugenílio Ramos 732/302 - Jardim da Penha - Vitória - ES
E-mail: leesooyang@hotmail.com

RESUMO: O Astrocitoma Pilocítico (AP) é um tumor heterogêneo originado de hiperproliferação astrocítica e glial de crescimento lento e benigno, e corresponde a 15 % dos tumores do Sistema Nervoso Central. No presente relato, os autores apresentam um caso em que o tumor não foi visível à Tomografia Computadorizada, somente à Ressonância Nuclear Magnética. KMF, 19, feminino, queixa-se de migrânea crônica remissível somente com Naratriptana. Há 2 anos apresentou hemiparesia e hemiparestesia transitórias em dimídio esquerdo após exercício físico leve, com TC de crânio normal. Após 2 anos, um achado na RNM de crânio revelou “nódulo em hemisfério cerebelar direito”, sugestivo de astrocitoma (glioma grau I).

PALAVRAS-CHAVE: *astrocitoma, cerebelo, neoplasias do Sistema Nervoso Central (SNC), diagnóstico precoce, sobrevida.*

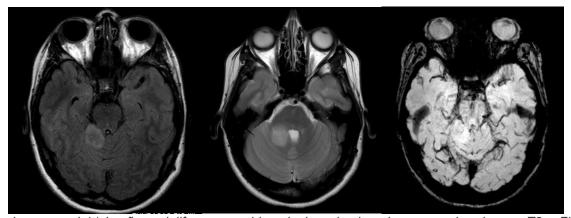
ABSTRACT: Pilocytic Astrocytoma (PA) is a heterogeneous tumor originated from slow and benign astrocytic and glial hyperproliferation, and corresponds to 15 % of all

tumors of the Central Nervous System (CNS). In the present report, the authors present a case in which the tumor was not visible on Computed Tomography (CT), only on Nuclear Magnetic Resonance. KMF, 19, female, complains of chronic migraine remissible only with Naratriptan. Two years ago, she presented temporary hemiparesis in the left dimidium after light physical exercise, with normal skull CT. After 2 years, a finding on MRI of the skull revealed "nodule in the right cerebellar hemisphere", suggestive of astrocytoma (grade I glioma).

1. INTRODUÇÃO

O AstrocitomaPilocítico (AP) éum tumor heterogêneo (preenchido por fluido) de crescimento lento e benigno (glioma de grau I), originados de hiperplasia de astrócitos e da glia. Correspondea 15 % dos tumores do SNC, é a neoplasia mais comum entre 5-14 anos, e a 2º mais comum de 0-4 anos, constituindo 18 % dos tumores do SNC que acometem a faixa etária de 0-21 anos sendo que, dentre os gliomas, 6 % são astrocitomaspilocíticos. O objetivo é relatar caso raro de astrocitomapilocítico cerebelar com padrão de desenvolvimento atípico. Paciente K.M.F., 19, feminino, branca, estudante, procurou neurologista queixando-se de cefaleia crônica sem melhora significativa com analgésicos comuns (dipirona, paracetamol) V.O, porém com melhora após uso de cloridrato de naratriptana. Possui história pregressa de hemangioma congênito no abdômen, síndrome do ovário policístico, alteração no fator de Von Willebrand e vertigem. Há 2 anos apresentou quadro de hemiparesia e hemiparestesia em dimídio esquerdo após exercício físico leve domiciliar, quando apresentou TC de crânio normal. Possui histórico familiar de tumor cerebral. Ao exame físico, bom estado geral, sem alterações cognitivas, motoras ou sensitivas. Foi solicitada RNM contrastada de crânio, que revelou "lesão noduliforme com hipersinal predominando nas ponderadas em T2 e Flair, sinal intermediário em T1, sem realce expressivo pelo meio de contraste, localizada na região profunda do hemisfério cerebelar direito, no seu aspecto mais superior, em projeção do núcleo denteado e do lóbulo quadrangular, em correlação com os respectivos pedúnculos cerebelares médio e superior deste lado, que se expande comprimindo levemente o teto do 4º ventrículo e a cisterna ambiens homolaterais", com hipótese diagnostica de astrocitoma cerebelar de baixo grau. Encaminhada ao neurocirurgião, que indicou exérese do tumor. Uma segunda opinião da área sugeriu apenas acompanhamento semestral, devido ao lento crescimento do tumor. Atualmente, o astrocitoma se encontra estável com tamanho 2,6 x 1,8 x 1,6 cm em seus maiores eixos. No geral, os astrocitomas se desenvolvem no cerebelo, quiasma óptico, hipotálamo, podendo acometer também os hemisférios cerebrais, tronco cerebral e medula espinhal, e são pouco infiltrativos. A localização cerebelar é de difícil acesso cirúrgico sem causar sequelas e não há tratamento padrão, tende-se a observar o tumor e realizar radioterapia ou quimioterapia. Foi indicada biópsia mediante crescimento do tumor, que geralmente observa áreas de angiogênese, calcificações, inflamação, baixa celularidade, padrão bifásico com células compactas bipolares e fibras de Rosenthal

entremeadas com células multipolares císticas e com corpúsculos granulares eosinofílicos. Caso o tumor aumente, o único tratamento necessário é cirurgia, seguida de padrão comportamental incerto, podendo recidivar, crescer, estabilizar ou malignizar. A maioria dos APs tem alterações na via da proteína quinaseRas e produção da proteína anômala neurofibrimina, que hiperativa a via da MAPK regulada por sinal extracelular (ERK) e a via da PI3K. Portanto, a neurofibromatose do tipo I (NF-I) aumenta em 15-20% o risco de desenvolvimento do tumor. O quadro pode ser assintomático ou se apresentar clinicamente por cefaleia, vômitos, disbasia, estrabismo, ataxia, diminuição da acuidade visual, crises epiléticas, hidrocefalia e sinais de hipertensão intracraniana. O cloridrato de naratriptana é indicado para enxaqueca por seu mecanismo vasoconstrictor e é agonista do receptor de serotonina 5-HTP. Quanto mais tardio o desenvolvimento e diagnóstico, menor a taxa de sobrevida de 10 anos, constituindo 90 % de chance em crianças e 70 % de chance a partir da 4ª década de vida. Apesar de ser raro e benigno, é de suma importância o diagnóstico precoce a fim de retardar a evolução do tumor e o floreio do quadro clínico, pois possui tratamento e cura definitivos dependendo da remoção cirúrgica, de modo a prolongar a sobrevida dos pacientes, que em sua maioria são pediátricos.

Anexos:

Arquivo pessoal 1.) Lesão noduliforme com hipersinal predominando nas ponderadas em T2 e Flair, sinal intermediário em T1, sem realce expressivo pelo meio de contraste, localizada na região profunda do hemisfério cerebelar direito, no seu aspecto mais superior, em projeção do núcleo denteado e do lóbulo quadrangular, em correlação com os respectivos pedúnculos cerebelares médio e superior deste lado, que se expande comprimindo levemente o teto do 4º ventrículo e a cisterna ambiens homolaterais. Hipótese diagnostica de astrocitoma cerebelar de baixo grau.

REFERÊNCIAS

1. Kleihues, P.; Davis, R.L.; Ohgaki, H.; Cavanee, W.K. Low-grade diffuse astrocitomas. In: Kleihues, P.; Cavanee, W.K. (eds.) Pathology and genetics of tumours of the nervous system, **Lyon: International Agency for Research on Cancer**, 1997, p. 10-14

2. VRANJAC, SERGIO *et al*. Astrocitomapilocítico: análise clínica dos pacientes pediátricos acompanhados na **Santa Casa de Misericórdia de São Paulo** - São Paulo, 2012. Disponível em: http://www.fcmsantacasasp.edu.br/wp-content/uploads/dissertacoes-e-teses/ciencias-da-saude/2012/2012_Sergio_Vranjac.pdf.

3. MALHEIROS, Suzana M. F. *et al*. Astrocitomas Difusos de Baixo Grau de Malignidade. **Revista Neurociências**: -, São Paulo, v. 6(2), p. 75-80, 1998. Disponível em: http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/1998/RN%2006%2002/Pages%20from%20RN%2006%2002-4.pdf.

4. CABRAL, NILTON D. *et al*. ASTROCITOMAS DO CEREBELO NA INFÂNCIA: EXPERIÊNCIA EM 25 CASOS. **Arquivos Neuropsiquiatria**: -, São Paulo, n. 55 (1), p. 82-84, 1997.Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/anp/v55n1/13.pdf.

5. TORRES, Luiz F. B. *et al*. Astrocitomapilocítico na infância: apresentação de seis casos. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. vol.73, n. N.3, p. 195-198, 1997. Disponível em: http://www.jped.com.br/conteudo/97-73-03-195/port.pdf.

CAPÍTULO 26

COLANGIOCARCINOMA AVANÇADO: UM RELATO DE CASO

Júlia de Oliveira Chixaro
Acadêmica de Medicina pela Universidade Nilton Lins
Instituição: Universidade Nilton Lins
Endereço: Parque das Laranjeiras, Av. Prof. Nilton Lins, 3259 - Flores, Manaus - AM, 69058-030 Cidade: Manaus/AM, Brasil
E-mail: julia_chixaro@hotmail.com

Larissa Pessoa de Oliveira
Acadêmica de Medicina pela Universidade Federal do Amazonas
Instituição: Instituto de Saúde e Biotecnologia da Universidade Federal do Amazonas
Endereço: Estrada Coari/Mamiá, 305, Bairro Espírito Santo, Coari/AM, 69460-000, Brasil
E-mail: lary-pessoa@hotmail.com

Wei Tsu Havim Chang Colares
Acadêmico de Medicina pela Universidade Nilton Lins
Instituição: Universidade Nilton Lins
Endereço: Parque das Laranjeiras, Av. Prof. Nilton Lins, 3259 - Flores, Manaus/AM, 69058-030, Brasil
E-mail: havim_5@hotmail.com

Yago da Silva Pimenta
Acadêmico de Medicina pela Universidade Nilton Lins.
Instituição: Universidade Nilton Lins.
Endereço: Parque das Laranjeiras, Av. Prof. Nilton Lins, 3259 - Flores, Manaus/AM, 69058-030, Brasil
E-mail: ygpimenta@hotmail.com

Beatriz Bentes de Andrade
Acadêmica de Medicina pela Universidade Nilton Lins
Instituição: Universidade Nilton Lins
Endereço: Parque das Laranjeiras, Av. Prof. Nilton Lins, 3259 - Flores, Manaus/AM, 69058-030, Brasil
E-mail: biabentes14@hotmail.com

Yane Melo da Silva Santana
Acadêmica de Medicina pela Universidade Nilton Lins
Instituição: Universidade Nilton Lins
Endereço: Parque das Laranjeiras, Av. Prof. Nilton Lins, 3259 - Flores, Manaus/AM, 69058-030, Brasil
E-mail: dra.yanesantana@hotmail.com

Kleber Pinheiro de Oliveira Filho
Acadêmico de Medicina pela Universidade Nilton Lins.
Instituição: Universidade Nilton Lins
Endereço: Parque das Laranjeiras, Av. Prof. Nilton Lins, 3259 - Flores, Manaus/AM, 69058-030, Brasil
E-mail: kleberpinheiro4@Hotmail.com

Márcio Valle Cortez
Cirurgião, Mestre e Orientador, especialista em Cirurgia Bariátrica
Instituição: Fundação Hospital Adriano Jorge
Endereço: Av. Carvalho Leal, 1778 - Cachoeirinha, Manaus/AM, 69065-001
E-mail: márcio_cortez@msn.com

RESUMO: O colangiocarcinoma é um tumor originado nas células epiteliais que revestem os ductos biliaresintra ou extra-hepáticos, seu tipo histológico mais comum é o adenocarcinoma. Mais de 50 % dos casos são diagnosticados em fase avançada, e o consenso geral mostra que o tratamento cirúrgicoatravés da completa ressecção tumoral com margens livres cirúrgicas é o que oferece o melhor prognóstico e a única chance de cura. É apresentado o caso de um paciente de 67 anos do sexo masculino, ictérico, hipocorado e apresentando sinais de síndrome consumptiva, admitido com relato de perda ponderal importante, astenia e hiporexia há aproximadamente dois meses. Os exames de imagens e laboratoriais sustentaram a hipótese diagnóstica de colangiocarcinoma, sendo optada pela videolaparoscopia.

PALAVRAS-CHAVE: colangiocarcinoma, icterícia, vias biliares.

ABSTRACT: Cholangiocarcinoma is a tumour originated in the epithelial cells that line the intrahepatic or extrahepatic bile ducts, its most common histological type is adenocarcinoma. Over 50 % of cases are diagnosed at an advanced stage, and in general, surgical treatment through complete tumor resection with free surgical margins is what offers the best prognosis and the only chance of cure. It is presented the case of a 67-year-old male patient, jaundiced, pale and presenting signs of consumptive syndrome, admitted with history of significant weight loss, asthenia and hyporexia for two months. The imaging and laboratory tests supported the hypothesis of cholangiocarcinoma. That way the procedure chosen was laparoscopic approach was chosen.

KEYWORDS: cholangiocarcinoma, jaundice, bile ducts.

1. INTRODUÇÃO

Os tumores do trato biliar são responsáveis por menos de 1 % de todos os tumores em geral e representam em torno de 10-20 % dos tumores primários do fígado.[1]

O colangiocarcinoma (CCA) é um tumor originado nas células epiteliais que revestem os ductos biliares intra ou extra-hepáticos.[2] É a segunda neoplasia maligna primária de fígado mais frequente, representando 3 % das malignidades do trato gastrointestinal.[2] Sua faixa etária diagnóstica predominante é descrita em homens de após os 65 anos de idade[1].

Há vários fatores de risco que predispõem o desenvolvimento do CCA, como: hepatites, cirrose, colangite esclerosante primária, coledocolitíase crônica, adenoma ductal, papilomatose biliar, doença de Caroli, cisto de colédoco, infestação parasitária biliar, síndromes metabólicas e exposição prolongada a substancias carcinogênicas.[3]

Vários estudos de casos controlados de países asiáticos e ocidentais relataram a infecção viral da hepatite C como um fator de risco significativo para o colangiocarcinoma intra-hepático.[4] O tipo histológico mais comum é o adenocarcinoma, o qual pode apresentar diversos graus

de diferenciação.[3,5] A apresentação clínica do CCA não é específica, podendo se manifestar apenas como alterações leves nos testes séricos da função hepática[1]. Mais de 50% dos casos são diagnosticados em fase avançada,[2,6] na qual os pacientes podem apresentar sintomas como perda de peso, mal-estar, desconforto abdominal, icterícia, hepatomegalia e até massa abdominal palpável. [1]

Alguns sinais sugerem pior prognóstico: presença de icterícia obstrutiva, nível de albumina sérico <35g/L, localização (tumores localizados próximos ao ducto biliar).[7] O diagnóstico por métodos não invasivos, como tomografia computadorizada (TC) 3D e colangior resonância magnética, permite um estadiamento acurado do tumor, além da seleção correta de pacientes com indicação cirúrgica. [7]

O tratamento e prognóstico estão relacionados à extensão do acometimento da árvore biliar, além da presença de metástases e acometimento ganglionar[4]. O consenso geral mostra que o tratamento cirúrgico através da completa ressecção tumoral com margens livres cirúrgicas é o que oferece o melhor prognóstico e a única chance de cura[7,8]

O presente relato expõe a evolução clínica de um paciente avaliado inicialmente em janeiro de 2019, apresentando quadro clínico sugestivo de colangiocarcinoma

avançado.

2. RELATO DE CASO

Paciente RLM, 67 anos, sexo masculino, procedente de Manaus, Amazonas. Hipertenso em um uso de losartana e hidroclorotiazida, foi admitido em 03 de fevereiro de 2019 devido a quadro consumptivo associado a icterícia progressiva. Ao primeiro atendimento, relatou ser tabagista de 30 maços de cigarro/ ano. Referiu quadro de astenia, adinamia, hiporexia, perda ponderal importante e febre recorrente iniciados em janeiro de 2019.

À somatoscopia inicial, o paciente encontrava-se em regular estado geral (REG), ictérico (2+/4+), hipocorado (1+/4+), acianótico, eupneico em ar ambiente, desidratado e afebril.

O exame físico evidenciou aparelhos respiratório e cardiovascular sem anormalidades. O abdome encontrava-se globoso, flácido, doloroso à palpação profunda em região de hipocôndrio direito. Fígado palpável a 4 centímetros do rebordo costal direito, de consistência endurecida e bordas lisas. Não havia sinais de irritação peritoneal ou esplenomegalia. Ausência de massas palpáveis.

Dentre os exames laboratoriais solicitados na internação tiveram os seguintes resultados: hemoglobina 12,4g/%; hematócrito 40%; leucócitos 11.820/mm^3; plaquetas 263.000/mm^3; ureia 104mg/dl; creatinina 2,24 mg/dl; TAP 13,6 segundos/ INR 1,05; PCR 202; TGO 295 U/L; TGP 389 U/L; GGT 1064 U/L; fosfatase alcalina (FA) 2.079,7 U/L; bilirrubina total 14 mg/dl (bilirrubina direta 8,5 mg/dl e bilirrubina indireta 5,5 mg/dl); amilase 51,8 U/L; albumina 3,6 g/dl. Além das alterações laboratoriais citadas, houve ainda elevação de marcadores CA 125 e CA 19.9.

O paciente manteve-se em REG, com evolução da icterícia e dor em hipocôndrio direito. Foi mantido em esquema de antibioticoterapia e nutrição parenteral, e avaliado pela equipe de cirurgia geral. No dia 08 de fevereiro foi feita TC de abdome, que evidenciou dilatação importante das vias biliares intra-hepáticas e alteração observada em cabeça de pâncreas.

Ainda na internação, foi solicitada colangiorressonância magnética, que revelou pequenosabcessos hepáticos, vias biliares intra e extra-hepáticas dilatadas até área circunscrita, que interrompia o hepatocolédoco abruptamente, podendo corresponder à hipótese diagnóstica de neoplasia de vias biliares.

No dia 27 de fevereiro, o paciente foi submetido à videolaparoscopia

diagnóstica, que confirmou a presença do tumor e revelou uma vesícula empiematosa. Foi feita colecistectomia associada à descompressão das vias biliares por hepatojejunostomia e enteroanastomose latero- lateral, com derivação em Y de Roux. Além disso, foram feitas biópsia da massa tumoral e linfonodos adjacentes.

No dia seguinte à cirurgia, o paciente encontrava-se em REG, lúcido e orientado em tempoe espaço, com frequências respiratória e cardíaca dentro da normalidade, pressão arterial de 132x92mmHg, acianótico, ictérico (+2/4+), afebril e hipocorado (1+/4+), desidratado e oligúrico (200ml em 24h). Exames laboratoriais revelaram aumento de FA, GGT, TGO e TGP, além de hiperlactatemia grave. Evoluiu com injúria renal aguda (classificação AKIN 1).

Apesar dos esforços e assistência da unidade de terapia intensiva, poucos dias após o procedimento cirúrgico o paciente apresentou piora do estado geral, com parada cardiorrespiratória sem resposta ao protocolo de reanimação, evoluindo a óbito.

3. DISCUSSÃO

O caso exposto revela uma patologia rara que afeta as vias biliares, o colangiocarcinoma. Observa-se sintomas característicos de colangite, pouco comum em pacientes com esse tipo de neoplasia de acordo com a literatura. [9]

Sua história natural está associada a mau prognóstico e elevada morbimortalidade. O paciente enquadrou-se nos dados epidemiológicos associados a esta neoplasia, cuja forma típica de apresentação histopatológica é de um adenocarcinoma esclerosante que pode estender-se desdeo parênquima hepático até as vias biliares distais.

O arsenal diagnóstico define-se principalmente por exames de imagem (que permitem a seleção correta de pacientes com indicação de tratamento cirúrgico), laboratório de função hepática alterado e elevação de marcadores tumorais.[3]

De uma forma geral, estudos mostram que o estadiamento é essencial para determinar o tratamento e prognóstico, uma vez que o colangio carcinoma tem pode disseminar por estruturas hepáticas e vasculares adjacentes além de metástases a distância. (71 – 73). No caso relato, notou- se estadiamento T1, uma vez que o diagnóstico foi dado pós operatório e não foi observado comprometimento linfonodal nem de órgãos adjacentes. [6]

A classificação anatômica também é primordial para planejamento da

abordagem terapêutica, o tumor pode ser intra-hepático ou extra-hepático, sendo esse último o tipo mais comum representando 80 a 90 % de todos os colangiocarcinomas. O tipo extra-hepático ainda pode ser subdividido em peri-hiliar (tumor de Klatskin), médio ou distal, conforme acometimento da árvore hepática. [10]

O tratamento cirúrgico pela exérese completa do tumor, com margens livres cirúrgicas, ainda é a terapêutica que possui o melhor prognóstico e única com potencial de cura. Observa-se resistência a quimioterapia em pacientes portadores de colangiocarcinoma irressecável, no entanto, a radioterapia, principalmente externa, tem mostrado resultados positivos, especialmente no contexto paliativo.[11]

Tendo em vista que o colangiocarcinoma apresenta evolução clínica insidiosa e que apesar de rara, possui uma taxa de mortalidade muito elevada, o diagnóstico precoce torna-se a melhor forma de reduzir as taxas de óbito. Atenta-se para as diversas formas clínicas de manifestação dessa neoplasia e a abordagem cirúrgica permanece como o tratamento padrão da maioria dos casos. Logo, deve-se ter aprimoramento do suporte clínico tanto no pré quanto no pós-operatório, a fim de diagnosticar os pacientes precocemente e minimizar o grau de comprometimento da doença.

Trazendo a nossa região, o Amazonas grande extensão territorial com barreiras geográficas importantes e poucos centros de referência, o que dificulta a mobilidade destes pacientes em caso de queixas menores.

REFERÊNCIAS

1. Lucchese AM, Oliveira AF, Laporte GA et al. Colangiocarcinoma. In: Santos M, Côrrea TS et al. Diretrizes Oncológicas 2. São Paulo: Editora Científica; 2019. 219-25

2. Gomes RV, Rodrigues MA et al. Expressão do receptor do fator de crescimento epitelial (EGFR) em colangiocarcinomas: fatores preditivos e sobrevida. Rev. Col. Bras. Cir. 2018; 45 (3):e1826

3. Gomes LFS, Moura ALC, Borges LO. Colangiocarcinoma Hilar: Um relato de caso. Revista Master. 2017;2:20–3

4. Nakanuma Y, Kakuda Y. Pathologic classification of cholangiocarcinoma: new concepts.Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2015;29(2):277-93

5. Deoliveira ML, Schulick RD, Nimura Y, Rosen C, Gores G, Neuhaus P, et al. New staging system and a registry for perihilar cholangiocarcinoma. Hepatology. 2011;53(4):1363-71

6. Esnaola NF, Meyer JE, Karachristos A, Maranki JL, Camp ER, Denlinger CS. Evaluationand management of intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. Cancer. 2016;122(9):1349-69

7. Macedo AL de V, Pinus J, Neto JG, Schraibman V. Hepatectomia a esquerda por colangiocarcinoma : relato de caso e revisão de literatura. Einstein. 2003;23(5):24–6

8. Chamberlain RS, Blumgart LH. Hilar cholangiocarcinoma: a review and commentary. AnnSurg Oncol 2000; 7: 55-66.

9. Olnes, M.J. and R. Erlich, A review and update on cholangiocarcinoma. Oncology, 2004.66(3): p. 167-79.

10. Sousa R. Papel do Transplante Hepático no Tratamento do Colangiocarcinoma. Porto. Tese [Mestrado Integrado em Medicina] – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar; 2017.

11. Grove, M.K., et al., Role of radiation after operative palliation in cancer of the proximal bile ducts. Am J Surg, 1991. 161(4): p. 454-8.

SOBRE O ORGANIZADOR

Edilson Antonio Catapan: Doutor e Mestre em Engenharia da Produção pela Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC (2005 e 2001), Especialista em Gestão de Concessionárias de Energia Elétrica pela Universidade Federal do Paraná - UFPR (1997), Especialista em Engenharia Econômica pela Faculdade de Administração e Economia - FAE (1987) e Graduado em Administração pela Universidade Positivo (1984). Foi Executivo de Finanças por 33 anos (1980 a 2013) da Companhia Paranaense de Energia - COPEL/PR. Atuou como Coordenador do Curso de Administração da Faculdade da Indústria da Federação das Indústrias do Paraná - FIEP e Coordenador de Cursos de Pós-Graduação da FIEP. Foi Professor da UTFPR (CEFET/PR) de 1986 a 1998 e da PUCPR entre 1999 a 2008. Membro do Conselho Editorial da Revista Espaço e Energia, avaliador de Artigos do Encontro Nacional de Engenharia de Produção - ENEGEP e do Congresso Nacional de Excelência em Gestão - CNEG. Também atua como Editor Chefe das seguintes Revistas Acadêmicas: Brazilian Journal of Development, Brazilian Applied Science Review e Brazilian Journal of Health Review.